



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 52 – Ausgabe 3

Dezember 2025



© Adobe Stock | #160933926

## ECHTE EVIDENZ, KLARE THERAPIEN – PATIENTENNUTZEN IM FOKUS

### In dieser Ausgabe:

- Unpublizierte Daten aus klinischen Studien zu Arzneimitteln
- VertriebsEinstellung für Novo Nordisk-Insuline: Ende der Humaninsuline?
- Eisenpräparate bei Säuglingen und Kleinkindern – potenzielle Dosierungsfehler
- Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP):  
Medikamentöse, operative und biologische Therapieoptionen im Überblick



<b>EDITORIAL</b>	
Surrogatendpunkte und AMNOG-Bewertungen	151
<b>THERAPIE AKTUELL</b>	
Medikamentöse Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer unipolaren Depression	153
Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP): Medikamentöse, operative und biologische Therapieoptionen im Überblick	159
Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit Progressionsrisiko	161
Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls	164
Behandlung erwachsener Patienten mit Gastroparese	167
Therapie des Typ-2-Diabetes: Leitlinienbasierte Individualisierung nach Risiko, Begleiterkrankungen und Nierenfunktion als Ergänzung zu Diät und Bewegung	170
Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie (DPN)	176
<b>ÜBERSICHTSARBEITEN</b>	
Fluorid: EFSA-Neubewertung zur sicheren Aufnahmemenge und wesentliche Quellen für die individuelle Aufnahme	179
<b>ARZNEIMITTELNUTZENBEWERTUNG</b>	
Unpublizierte Daten aus klinischen Studien zu Arzneimitteln	189
<b>FALLBERICHTE</b>	
Immunvermittelte neurologische Komplikation unter Pembrolizumab: Stiff-Person-Syndrom mit Amphiphysin-Antikörper	196
Eisenpräparate bei Säuglingen und Kleinkindern – potenzielle Dosierungsfehler	198
Clindamycin- und andere arzneimittelinduzierte Ösophagitiden	201
„Aus der UAW-Datenbank“: Verdacht auf chronisch rekurrende Osteomyelitis im Zusammenhang mit Isotretinoin	205
<b>NEUE ARZNEIMITTEL</b>	
Atropin (Ryjunea) – Markteinführung	209
Semaglutid (Rybelsus) – Markteinführung	212
<b>WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL</b>	
Vertriebseinstellung für Novo Nordisk-Insuline: Ende der Humaninsuline?	219
<b>ZITATE</b>	
Surrogatparameter – kritisch betrachtet	222
<b>PERSONALIA</b>	
Mitglieder der AkdÄ	230
<b>FORTBILDUNGEN</b>	
Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ	234

# Surrogatendpunkte und AMNOG-Bewertungen

## Sind Surrogatendpunkte nützlich oder irreführend?

Zieschang, M.

Surrogatendpunkte wie Blutdruck, Tumorgroße oder Laborparameter dienen als Stellvertreter für das, was für Patientinnen und Patienten tatsächlich wichtig ist. Sie können Hinweise geben, aber sie sagen nicht notwendigerweise etwas über das aus, was zählt: Wird das Leben verlängert? Wird das Leiden vermindert? Wird die Lebensqualität verbessert? Genau hier setzt der zentrale Begriff der patientenrelevanten Endpunkte an. Sie sind die Messlatte, an der medizinischer Fortschritt sich letztlich legitimieren muss.

Patientenrelevante Endpunkte werden in die Gruppen Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen und krankheitsbezogene Lebensqualität eingeteilt. Nicht für jede Therapie muss die Erhebung dieser Endpunkte von Bedeutung sein. Handelt es sich zum Beispiel um die Behandlung eines Leidens, das nicht zum Tode führt, macht Mortalität als Endpunkt nur wenig Sinn.

Der Unterschied zwischen beiden Endpunkttypen ist nicht akademischer Natur, sondern hat unmittelbare Bedeutung für die Patienten. Der Verlauf verschiedener Arzneimitteltherapien zeigt: Ein Surrogat kann sich verbessern, während der Patient keinen Nutzen spürt – oder im schlimmsten Fall sogar Schaden erleidet. Die Therapie soll nicht primär Laborwerte optimieren, sondern den klinischen Verlauf und die Prognose des Patienten verbessern. Die medizinische Evidenz ist daher nur so belastbar wie die Endpunkte, auf denen sie beruht.

Surrogatendpunkte – einfach zu erhebende Messwerte – erscheinen dabei verlockend: schnell erhoben, objektiv und oft schon früh in klinischen Studien verfügbar. Doch ihre Verlockung ist zugleich ihre Gefahr.

Diesem Thema widmet sich der übersetzte und leicht gekürzte Artikel von Luis Carlos Saiz aus dem Gesundheitsbulletin von Navarra, einem Mitglied der International Society of Drug Bulletins, dem auch AVP angehört. Er arbeitet für den Navarra Health Service ein öffentlicher Gesundheitsdienst in dem spanischen, autonomen Gebiet Navarra, der von der regionalen Gesundheitsbehörde verwaltet wird. In dem Artikel wird anhand anschaulicher Beispiele dargestellt, welche Surrogatendpunkte uns in die Irre führen können und welche wertvoll und nützlich sind.

In der Nephrologie stellt sich immer wieder die Frage, wie eine terminale Niereninsuffizienz verhindert werden kann. Die Nierenerkrankung, z. B. eine IgA-Nephropathie oder diabetische Nephropathie, verläuft aber über viele Jahre oder gar Jahrzehnte. Will man früher Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie erhalten, werden Surrogatparameter verwendet: Auftreten und Verlauf einer Albuminurie, einer Proteinurie, Verdoppelung des Serumkreatinins, 40-prozentiger Abfall der errechneten glomerulären Filtrationsrate. Keiner dieser Parameter verursacht beim Patienten Symptome. Es ist aber gar nicht klar wie viele endgültige Nierenversagen durch die Verbesserung eines dieser Surrogate verhindert werden. Letztlich zählt für den Patienten in aller Regel nur das Erreichen einer Niereninsuffizienz des Stadiums IV oder V (eGFR < 30 ml/min). Nimmt man diese Endpunkte, würde das sehr lange Studiendauern bedeuten. Ob ein neues Medikament wirklich einen Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, könnte dann erst sehr spät beurteilt werden.

Für jeden in Studien benutzten Surrogatendpunkt muss daher gefordert werden, dass er in der bearbeiteten Fragestellung in der untersuchten Population validiert ist. Das heißt es muss eine Korrelation zu den patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Darüber hinaus muss die Beeinflussung dieser Messgröße einen späteren Therapieerfolg anzeigen. Die Senkung von Cholesterinwerten um 30 % muss z. B. nicht automatisch in gleichem Maße auch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vorhersagen.

### Der Nutzen von Nutzenbewertungen

In Deutschland spielt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine zentrale Rolle bei der Prüfung neuer Arzneimittel im Rahmen des AMNOG. Seine Methodik ist streng – und das mit gutem Grund. Wenn das IQWiG Surrogatendpunkte akzeptiert, dann nur nach einem strukturierten Validierungsprozess. Wenn es klinisch relevante Endpunkte fordert, dann, weil diese die einzige Grundlage für eine verantwortliche Nutzenbewertung sind. Diese Haltung schützt nicht nur das Gesundheitssystem vor Fehlinvestitionen, sondern vor allem die Patienten, deren Vertrauen in die Medizin nicht enttäuscht werden darf. Wie wichtig der AMNOG-Prozess für Deutschland ist, konnte erst kürzlich wieder am Beispiel Lecanemab bei frühem Alzheimer belegt werden (1).

In einer Zeit, in der Innovationen sich rasant entwickeln, Studien unter hohem Zeitdruck entstehen und ökonomische Interessen zunehmend eine größere Rolle spielen, ist die Unterscheidung zwischen Surrogatparametern und patientenrelevanten Endpunkten wichtiger denn je. Eine evidenzbasierte Bewertung ist keine bürokratische Hürde, sondern ein ethischer Imperativ. Sie erinnert uns daran, dass der Sinn medizinischer Forschung nicht im Erreichen schöner Zahlen liegt, sondern im Erreichen spürbarer Verbesserungen für das Leben der Menschen.

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertungen müssen regelhaft in die Leitlinien des AWMF einfließen, damit wichtige Informationen, die oft nur durch die umfangreichen Studiedossiers, eingereicht werden müssen, öffentlich werden. Diese umfangreichen Informationen helfen, besser fundierte evidenzbasierte Empfehlungen für Patienten zu erarbeiten. Die in Fachzeitschriften publizierten Studiendaten sind dafür oft nicht ausreichend und manchmal auch irreführend, wie an den Beispielen im Artikel gezeigt.

Wird die Einführung der europäischen Nutzenbewertung eine Verbesserung oder eine Verschlechterung für uns bedeuten? Es ist zu hoffen, dass die Transparenz, mit der die Veröffentlichung von Studiendaten in Deutschland durchgeführt wird, auch in der europäischen Praxis Standard wird.

### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

### Literatur

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lecanemab bei früher Alzheimer-Krankheit: Bislang unveröffentlichte Daten zeigen keinen Zusatznutzen. Pressemitteilung vom 1.12.2025. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_164932.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_164932.html).

Dr. med. Michael Zieschang



# Medikamentöse Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer unipolaren Depression

## Vorbemerkung

Die Behandlung depressiver Erkrankungen umfasst nach dem Versorgungsstandard – wie er durch die wissenschaftliche Evidenz und die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) vorgegeben wird – und auch nach der Versorgungspraxis in Deutschland niedrigintensive Interventionen (Kardinalmaßnahmen) inklusive DiGAs, sowie Psychotherapie, Pharmakotherapie, psychosoziale Therapien, Elektrokrampftherapie oder andere Stimulationsverfahren und unterstützende Therapieverfahren. Ferner variiert die Behandlung nach Situation und Indikation. So werden unter anderem unterschieden (i) Akutbehandlung, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe, ferner (ii) Erstbehandlung und Therapie nach Versagen initialer Behandlungsversuche, ferner (iii) wahnhaft (psychotisch) und nicht wahnhaft Depression.

Die nachfolgenden Ausführungen beschränken sich gemäß dem inhaltlichen Schwerpunkt dieser Zeitschrift auf die Pharmakotherapie und hierbei auf die Akutbehandlung einer depressiven Episode (Einzelepisode oder im Rahmen eines rezidivierenden Verlaufs) und zwar zum einen (1.) bei bislang nicht medikamentös vorbehandelten Patienten und zum anderen (2.) bei Patienten, bei denen eine erste Behandlung mit einem Antidepressivum in Monotherapie nicht zu einem ausreichenden Ansprechen geführt hat, wie dies in circa 50 % der Behandlungen der Fall ist. Mit dieser Beschränkung der nachfolgenden Ausführungen wird in keiner Weise ausgesagt, dass die Pharmakotherapie das führende oder ein grundsätzlich indiziertes Therapieverfahren in der Depressionsbehandlung ist. Im Gegenteil, nach wissenschaftlicher Evidenz und NVL können leichte und mittelgradige depressive Episoden ausschließlich nichtmedikamentös behandelt werden (1).

## 1. Akutbehandlung bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten

Wird die Indikation für eine medikamentöse antidepressive Behandlung gestellt, muss in einem ersten Schritt die Wahl des geeigneten Präparates, zumeist ein Antidepressivum, erfolgen. Hierfür stehen in Deutschland ca. 30 Substanzen zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungsweise allerdings nur wenig unterscheiden (2). Von wenigen Ausnahmen abgesehen, erhöhen sie die intrasynaptische Konzentration von Serotonin, Noradrenalin und/oder Dopamin. Auch die Wirklatenz von drei bis vier Wochen (bei älteren Patienten sogar bis zu sechs Wochen) ist bei den Substanzen ähnlich. Die Responderate liegt, wie erwähnt, bei circa 50 %, ohne relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen. Entsprechend unterscheiden sich auch die Effektstärken nicht wesentlich und liegen um 0,3 (3).

Die Auswahl des Wirkstoffs erfolgt daher gemäß Versorgungspraxis und NVL nicht nach besonders hoher Effektivität oder besonders schnellem Wirkeintritt, sondern nach dem Nebenwirkungsprofil, bei dem es relevante Unterschiede zwischen den Substanzen gibt (siehe Tabelle 1). So kann eine sedierende Nebenwirkung erwünscht sein, wenn die depressive Person unter starker innerer Unruhe und Schlafstörungen leidet, aber unerwünscht sein, wenn Müdigkeit und Abgeschlagenheit das klinische Bild bestimmen. Ko-

Bschor, T.

## Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression – Langfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-005. Version 3.2. 2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005>.

2 Bschor T. Die einzelnen Antidepressiva und ihre Untergruppen. In: Bschor. Antidepressiva. Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte. München: Südwest Verlag; 2018. S. 41–60.

3 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2018; 391 (10128):1357–66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

morbiditäten des Patienten und die Einnahme weiterer Arzneimittel sollten bei der Auswahl ebenfalls Berücksichtigung finden. Nicht zuletzt sollten eventuell bestehende frühere Erfahrungen des Patienten mit Antidepressiva erfragt werden: War ein Präparat in der Vergangenheit bereits erfolgreich und ohne Nebenwirkungen eingesetzt, sollte es erneut verwendet werden.

Verordnungszahlen liegen in Deutschland nur für zulasten der GKV im ambulanten Bereich verordnete Medikamente vor. Hiernach werden SSRI innerhalb der Antidepressiva mit Abstand am häufigsten verordnet – im Jahr 2023: 893 Millionen definierte Tagesdosierungen [DDD] an SSRI, gefolgt von 356 Mio DDD SNRI, 230 DDD trizyklische Antidepressiva und 209 DDD Mirtazapin (4).

4 Seifert J, Bleich S, Seifert R. Depression, Angststörungen, bipolare Störung, Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. In: Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R [Hrsg]. Arzneiverordnungsreport 2024. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2025. S. 485–535.

**Tabelle 1: Häufige Nebenwirkungen von Antidepressiva (Auswahl)**

Antidepressiva-Untergruppe	Pharmakologische Wirkung	Wirkung/Nebenwirkung
SSRI, SNRI, TZA	Serotonin-Verstärkung	antidepressiver Effekt (?); Unruhe/Schlafstörungen; Übelkeit/Appetitverlust; sexuelle Störungen
SNRI, TZA, MAO-Hemmer	Noradrenalin-Verstärkung	antidepressiver Effekt (?); Pulssteigerung; Blutdrucksteigerung
TZA	Blockade von Acetylcholin-Rezeptoren	Anti-Verdauungseffekte: Mundtrockenheit, Verstopfung, Harnverhalt; kognitive Beeinträchtigungen; Augendruckerhöhung; Delir
TZA	Blockade von Noradrenalin-Rezeptoren	Schwindel beim Aufstehen (Dysorthostase)
TZA, Mirtazapin, Mianserin, Trazodon	Blockade von Histamin-Rezeptoren	Sedierung; Gewichtszunahme

Ist die Wahl auf ein Präparat gefallen, sollte dieses in Monotherapie in der jeweiligen Standarddosis verordnet werden. Bei SSRI kann eventuell direkt mit der Standarddosis begonnen werden, bei anderen Antidepressiva ist eine Aufdosierungsphase erforderlich, die möglichst kurz sein sollte. Es empfiehlt sich, bereits zu Beginn der Behandlung einen Entscheidungstag festzulegen, an dem vorab definierte Zielsymptome erneut untersucht werden und somit die Wirkung des aktuellen Therapieregimes evaluiert wird (siehe Abbildung 1) (5). Entsprechend der Wirklatenz sollte der Entscheidungstag drei bis vier Wochen (bei älteren Patienten sechs Wochen) nach Erreichen der Standarddosis liegen. Unerlässlich ist es, vor Beginn der Medikation die Symptomatik zu dokumentieren, um sie mit der Symptomatik am Entscheidungstag vergleichen zu können. Neben der Erhebung des psychopathologischen Befundes eignen sich hierzu Selbst- oder Fremdbeurteilungsmethoden (z. B. Beck-Depressions-Inventar oder Hamilton-Depressionsskala) (5).

Bei Response wird das Antidepressivum in derselben Dosis bis zur Remission fortgesetzt. Ab Remission geht die antidepressive Akuttherapie in eine sechs- bis zwölfmonatige Erhaltungstherapie über, die die fortgesetzte Einnahme des jeweiligen Antidepressivums beinhaltet und der Vermeidung eines Frührezidivs dient (2).

5 Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(45):766-75; quiz 776. doi: 10.3238/arztebl.2014.0766.

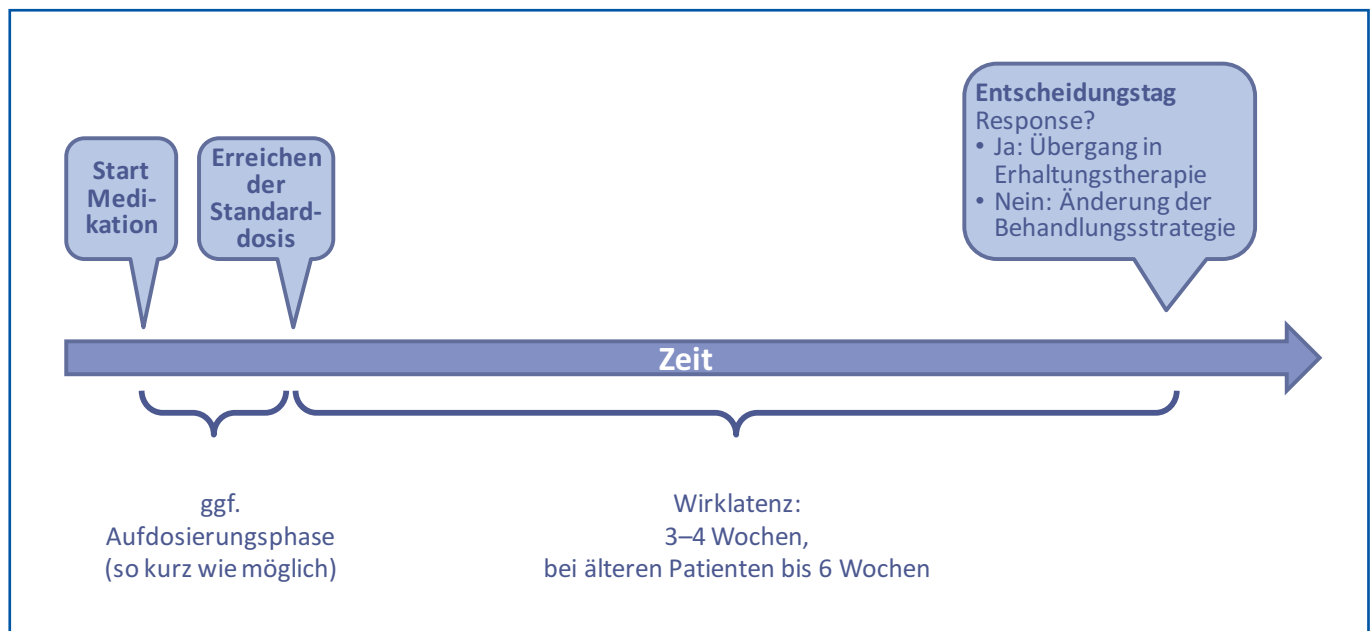


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Behandlung einer depressiven Episode mit einem Antidepressivum (nach 1, 5)

## 2. Behandlung nach Non-Response auf eine Antidepressiva-Medikation

### (frustrane Vorthherapie mit einem Antidepressivum in Monotherapie)

Wenn eine Behandlung nach dem unter 1. geschilderten Vorgehen nicht zu einem Ansprechen geführt hat, stehen neben nichtpharmakologischen die folgenden pharmakologischen Optionen zur Verfügung, die sich in ihrer Wirksamkeit nach Evidenzlage und hinsichtlich ihrer Empfehlung durch die NVL unterscheiden:

#### a) Beendigung der Pharmakotherapie

Wenn eine Pharmakotherapie trotz ausreichender Dauer und Dosis nicht erfolgreich war, ist es naheliegend und rational, diese unwirksame Therapie wieder zu beenden. Tatsächlich geschieht dies im Behandlungsalltag zu selten, und es wird häufig trotz fehlendem positivem Effekt an der Medikation festgehalten oder diese nur unbedeutend modifiziert. Die Gründe für dieses teilweise nicht evidenzbasierte Vorgehen sind vielfältig, was hier nicht weiter ausgeführt werden kann.

#### b) Lithiumaugmentation

Die Wirksamkeit einer Augmentation (Verstärkung) mit Lithium im Vergleich zu einer Placeboaugmentation ist für Patienten, die auf eine Antidepressiva-Monotherapie nicht angesprochen hatten, durch RCTs und hieraus generierten Metaanalysen gut belegt (6, 7). Sie wird für den angesprochenen Fall von der NVL mit einer Sollte-Empfehlung empfohlen. Lithium ist explizit auch zur Augmentation zugelassen. Besondere Vorteile einer Lithiumaugmentation sind, dass Lithium als einziges zur Depressionsbehandlung eingesetztes Pharmakon vor Suiziden schützt (8) und dass Lithium (im Unterschied zu den unten dargestellten Optionen, die ausschließlich auf Antidepressiva oder atypische Neuroleptika setzen) einen gänzlich anderen Wirkmechanismus und damit eine neue Responsechance für die Patienten bietet. Im Rahmen einer Lithiumaugmentation müssen die Lithiumserumspiegel regelmäßig kontrolliert und Überdosierungen aufgrund der potenziellen Toxizität von Lithium vermieden werden. Unter den Experten besteht weitgehende Einigkeit,

6 Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry* 2007; 68(6):935–40. doi: 10.4088/jcp.v68n0617.

7 Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of affective disorders* 2014; 168:269–75. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.053.

8 Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.

dass eine Lithiumaugmentation im Versorgungsalltag zu selten angewandt wird. Risiken und Aufwand werden häufig überbewertet. Eine Lithiumbehandlung ist auch in doppelblinden Studien möglich (9).

### c) Augmentation mit atypischem Neuroleptikum (Quetiapin)

In Deutschland zugelassen zur Augmentation von unzureichend wirksamen Antidepressiva ist auch das atypische Neuroleptikum Quetiapin, dessen augmentative Wirksamkeit in mehreren RCTs nachgewiesen wurde (10) und das von der NVL ebenfalls mit einer Sollte-Empfehlung empfohlen wird. Auch für die atypischen Neuroleptika Olanzapin, Aripiprazol und Risperidon konnte in einer Metaanalyse auf der Grundlage mehrerer RCTs eine antidepressive augmentative Wirkung bei Depression gezeigt werden (10); sie sind aber in dieser Indikation nicht zugelassen. Die pharmakologische Wirkung der atypischen Neuroleptika ist nicht so grundsätzlich verschieden von denen der Antidepressiva, wie dies für Lithium gilt. Antidepressiva und atypische Neuroleptika beeinflussen vielfach Rezeptoren in gleicher Weise, z. B. Serotonin-, Histamin- und Acetylcholinrezeptoren. Nach der Datenlage ist von einer ungefähr gleichen Wirksamkeit einer Lithium- und einer Quetiapinaugmentation auszugehen (11). Beide sind im Behandlungsalltag verbreitet und gut durchführbar.

Weitere Substanzen wurden zur Augmentation in der genannten Indikation erprobt. Die Datenlage ist aber negativ, zu dünn oder zu widersprüchlich, als dass sie zugelassen, von der NVL empfohlen oder breiter eingesetzt wären. Zu nennen wären hier beispielsweise hochdosierte Schilddrüsenhormone, Pindolol, Bupropion oder Stimulanzien.

### d) Wechsel des Antidepressivums

In der Versorgungspraxis sehr verbreitet ist der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum, wobei häufig ein Wechsel der Antidepressiva-Untergruppe durchgeführt wird (etwa von einem SSRI auf einen MAO-Hemmer). Diese Strategie ist aber nicht als wirksam belegt. Das optimale Studiendesign, um bei Non-Respondern auf ein Antidepressivum zu untersuchen, ob der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum einen antidepressiven Effekt hat, ist der randomisierte und doppelblinde Vergleich mit der bloßen Fortführung des bislang unwirksamen Antidepressivums. Nur hierdurch lässt sich messen, ob eine etwaige Verbesserung der depressiven Symptomatik nicht lediglich auf die zusätzliche Zeit zurückgeht. Eine systematische Metaanalyse fand vier Studien mit diesem Design und keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Wechsel vs. Fortführen des bislang unwirksamen Antidepressivums) (12). Die NVL empfiehlt daher maximal einen einmaligen Wechsel des Antidepressivums als Maßnahme nach Nichtansprechen auf ein erstes Antidepressivum. Der fehlende Effekt des Präparatewechsels erklärt sich mutmaßlich durch die pharmakologische Ähnlichkeit der verfügbaren Antidepressiva, die nahezu alle, wenn auch über unterschiedliche Mechanismen, die Serotonin- und/oder Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt im ZNS erhöhen.

### e) Aufdosieren des Antidepressivums

Ebenfalls eine im Behandlungsalltag häufige, aber nicht ausreichend evidenzbelegte Strategie ist das Aufdosieren des Antidepressivums über die Standarddosis hinaus. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (innerhalb des therapeutisch angewandten Bereichs) besteht weder

9 Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9):1429–35. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1429.

10 Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166(9):980–91. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312.

11 Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 2013; 151(1):209–19. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.079.

12 Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2018; 79(1). doi: 10.4088/JCP.16r10749.

für Antidepressiva der Untergruppe SSRI (13) noch der Untergruppe SNRI (14), was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass schon in niedriger Standarddosis 80 % aller Serotonintransporter (der Zielstruktur von SSRI und SNRI) im ZNS blockiert sind und eine höhere Dosis keine höhere Blockade bewirkt (15, 16). Eine weitere Metaanalyse analysierte speziell Studien, in denen im Sinne einer Behandlung nach initialem Nichtansprechen SSRI-Non-Responder randomisiert mit der bisherigen oder mit einer höheren Dosis weiterbehandelt wurden (17). Ein Wirksamkeitsunterschied fand sich nicht. Die NVL rät entsprechend von einer Aufdosierung als Reaktion auf einen Non-Response ab. Für trizyklische Antidepressiva wurden nur wenige Patienten in methodisch überwiegend mangelhaften Studien untersucht. Die Datenlage ist inkonsistent, könnte aber auf eine gewisse Dosis-Wirkungs-Beziehung hinweisen (18).

#### f) Antidepressiva-Kombination

Ebenfalls eine relevante Verbreitung im Behandlungsalltag hat die Zugabe eines zweiten Antidepressivums zum unzureichend wirksamen ersten Antidepressivum im Sinne einer Antidepressiva-Kombination. Zur Wirksamkeitsbewertung müssen RCTs herangezogen werden, in denen die Kombination doppelblind gegen eine Antidepressiva-Monotherapie (+ Placebo) verglichen wird. Die aktuellste systematische Metaanalyse konnte 38 derartige Studien einschließen und fand eine statistisch signifikante Überlegenheit der Kombinationen über die Monotherapie (19). Die weitere Analyse zeigte, dass ausschließlich ein bestimmter Kombinationstyp wirksamer ist als eine Monotherapie, nämlich die Kombination eines Wiederaufnahmehemmers einerseits (SSRI, SNRI oder trizyklisches Antidepressivum) mit einem Blocker des präsynaptischen Alpha-2-Rezeptors, wie es die Antidepressiva Mirtazapin, Mianserin und Trazodon sind. Entsprechend wird (nur) der genannte Kombinationstyp von der NVL empfohlen.

#### g) Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Als TDM wird die Dosisadaptation als Reaktion auf einen zuvor bestimmten Antidepressiva-Serumspiegel bezeichnet. Für alle trizyklischen Antidepressiva, SSRI und SNRI bestehen ausreichende Erkenntnisse zum therapeutischen Serumspiegelbereich (20). TDM ist eine evidenzbasierte, zunehmend im Behandlungsalltag eingesetzte und von der NVL empfohlene Strategie bei Non-Response auf eine Antidepressiva-Medikation. Sie erlaubt therapeutische Konsequenzen allerdings nur in den Fällen, in denen ein zu hoher oder zu niedriger Serumspiegel bestimmt wurde.

#### h) Ergänzender Hinweis: Esketamin

Esketamin-Nasenspray ist in Deutschland zur Behandlung sogenannter therapieresistenter Depressionen und von Depressionen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, zugelassen. Beide Zulassungsbereiche entsprechen nicht der hier behandelten Indikation, weshalb auf Esketamin nicht weiter eingegangen wird. Therapieresistenz wird für die Zulassung von Esketamin definiert als das Versagen von mindestens zwei Behandlungsversuchen mit Antidepressiva, während die hier erörterte Indikation maximal eine frustrane Vorthherapie beinhaltet. Ein psychiatrischer Notfall ist in der angefragten Indikation ebenfalls keine (grundsätzliche) Vorgabe.

- 13 Braun C, Adams A, Rink L, Bschor T, Kuhr K, Baethge C. In search of a dose-response relationship in SSRIs-a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142(6):430–42. doi: 10.1111/acps.13235.
- 14 Rink L, Adams A, Braun C et al.: Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors (SNRIs) – a systematic meta-analysis and network meta-analysis of RCTs. *Psychother Psychosom* 2022; 91: 84–93, doi: 10.1159/000520554.
- 15 Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019; 6(6):538–46. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30032-X.
- 16 Sørensen A, Ruhé HG, Munkholm K. The relationship between dose and serotonin transporter occupancy of antidepressants-a systematic review. *Mol Psychiatry* 2022; 27(1):192–201. doi: 10.1038/s41380-021-01285-w.
- 17 Rink L, Braun C, Bschor T, Henssler J, Franklin J, Baethge C. Dose Increase Versus Unchanged Continuation of Antidepressants After Initial Antidepressant Treatment Failure in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *The Journal of clinical psychiatry* 2018; 79(3). doi: 10.4088/JCP.17r11693.
- 18 Baethge C, Braun C, Rink L, Schwarzer G, Henssler J, Bschor T. Dose effects of tricyclic antidepressants in the treatment of acute depression - A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of affective disorders* 2022; 307:191–8. doi: 10.1016/j.jad.2022.03.075.
- 19 Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022; 79(4):300–12. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313.
- 20 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02):9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492.



## Individualisierte Antidepressiva-Therapie: Nutzen und Risiken im klinischen Alltag

### Antidepressiva-Auswahl zwischen Nutzen und Nebenwirkungen

Wie unter 1. bereits ausgeführt, erfolgt die Auswahl des Antidepressivums typischerweise anhand individueller Vorerfahrungen des Patienten und anhand des in Tabelle 1 skizzierten Nebenwirkungsprofils. Wie oben schon erläutert, kann eine sedierende Nebenwirkung je nach Ausprägung des depressiven Syndroms erwünscht oder unerwünscht sein. Ähnliches gilt für die Nebenwirkung etlicher Antidepressiva, zu Gewichtszunahme zu führen. Bei bereits übergewichtigen Patienten oder bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wird diese Nebenwirkung in der Regel als unerwünscht angesehen, während sie bei Patienten, die im Rahmen der depressiven Episode deutlich Gewicht abgenommen haben, erwünscht sein kann.

### Behandlungsoptionen nach initialem Nichtansprechen: Nutzen-Risiko-Abwägung pharmakologischer Strategien

Wie skizziert, stehen verschiedene pharmakologische und nichtpharmakologische Behandlungsoptionen nach initialem Nichtansprechen zur Verfügung. Die differenziellen Behandlungsentscheidungen resultieren im Wesentlichen aus spezifischen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der jeweiligen Optionen.

Für eine sichere Lithiumtherapie ist eine ausreichende Nierenfunktion erforderlich, weshalb Patienten mit Niereninsuffizienz nicht oder nachrangig lithiumaugmentiert werden sollten. Quetiapin fördert Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom, weshalb Patienten mit Übergewicht, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen nachrangig eine Quetiapinaugmentation erhalten sollten. Zudem sediert Quetiapin, weshalb Patienten mit Müdigkeit und Erschöpfung im Rahmen der depressiven Episode ebenfalls nachrangig Quetiapin erhalten sollten. Eine Antidepressiva-Kombination erwies sich in der systematischen Metaanalyse als gleich gut verträglich wie eine Antidepressiva-Monotherapie (kein Unterschied in den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen) (19), jedoch führen die als Kombinationspartner in Betracht kommenden Antidepressiva Mirtazapin, Mianserin und Trazodon ebenfalls zu Gewichtszunahme, metabolischem Syndrom und Sedierung (wie bei Quetiapin über die Blockade von Histamin-H1-Rezeptoren vermittelt), weshalb ähnliche Einschränkungen wie für Quetiapin gelten. Sedierende Medikamente wie die genannten werden aber auch gezielt ausgewählt, wenn Patienten unter quälenden Schlafstörungen oder innerer Unruhe leiden.

### Fazit

Die leitliniengerechte Behandlung von Depressionen ist stufenweise, individualisiert und evidenzbasiert.

- In der Akuttherapie steht die Auswahl des Antidepressivums nach Nebenwirkungsprofil im Vordergrund.
- Bei Non-Response sind Lithiumaugmentation, Quetiapinaugmentation, bestimmte Antidepressiva-Kombinationen und TDM die zentralen evidenzbasierten Optionen.
- Alle Entscheidungen erfordern eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen.

#### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tom Bschor

# Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP): Medikamentöse, operative und biologische Therapieoptionen im Überblick

## Medikamentöse und operative Optionen in der Behandlung der CRSwNP

In der HNO-Heilkunde besteht der Behandlungsstandard in der medikamentösen Therapie mit topischen Kortikosteroiden, systemischen Kortikosteroiden, im Falle einer akuten entzündlichen Exazerbation mit Antibiotika; ferner Salzspülungen.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) ist ein bewährtes Behandlungsschema eine medikamentöse Therapie mit Applikation topischer Steroide (zweimal täglich) über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen (1, 2). Im Falle einer akuten Exazerbation der CRSwNP wird neben weiterer Anwendung topischer Steroide für sechs bis acht Wochen die Gabe von Doxycyclin (z. B. ein- bis zweimal täglich 100 mg) empfohlen (1). Bei korrekt ausgeführter konservativer Behandlung und einer subjektiv ausbleibenden Besserung nasaler Beschwerden (Nasenatmungsbehinderung, persistierende Rhinorrhoe, Hyposmie oder Anosmie) sowie einem ausbleibenden Rückgang der Nasenpolypen kann die Indikation zu einer endonasalen (mikro)endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation (NNH) gestellt werden. Vielfach wird vor einem möglichen operativen Eingriff noch ein Behandlungsversuch mit einem systemischen Kortikosteroid über einen Zeitraum von drei Wochen erfolgen. Bei ausbleibender subjektiver Besserung mit Rückgang der Nasenpolypen sollte eine Operation in Betracht gezogen werden.

Ist durch eine NNH-Operation keine ausreichende Befund- und Beschwerdekontrolle zu erzielen, findet sich eine weitere Therapieoption – insbesondere bei Begleitasthma – in der Gabe von Biologika; hier liegen erste Erfahrungen aus den letzten Jahren mit Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) und Dupilumab (humanisierter Antikörper gegen die alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors mit Halbieren der Wirkung der beiden Zytokine IL-4 und IL-13) vor (1, 2).

In den HNO-Praxen in Deutschland wird eine medikamentöse Behandlung – beruhend auf insbesondere topischer Kortikosteroidtherapie, ggf. systemischer Kortikosteroidbehandlung und Empfehlung zu Salzspülungen – durchgeführt, neben einer HNO-fachärztlichen Diagnostik (Endoskopie, Riechtest, Allergietest, ggf. bildgebende Verfahren).

## Antikörpertherapie bei CRSwNP: Indikation, Patientenauswahl und offene Aspekte

Eine Indikation zur Antikörpertherapie kann bei entsprechendem schweren oder rezidivierenden Verlauf bei CRSwNP-Patienten (ab vollendetem 18. Lebensjahr) in Erwägung gezogen werden – vor allem bei mehrfach rezidivierendem Krankheitsverlauf trotz stattgehabter medikamentöser und nichtmedikamentöser Standardtherapie. In die Behandlungsentscheidung sollten eingehen: Zustand nach NNH-Voroperation(-en) mit Rezidiv-Polyposis nasi et sinuum (OP-Risiko nach mehreren Voroperationen), Vorliegen eines schweren Asthma bronchiale, dauerhafte Gerinnungsmedikation, erhöhtes Risiko für eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, Ulcus duodeni, schwerer Diabetes mellitus, Throm-

Luckhaupt, H.

## Literatur

- 1 Bachert C, Holtappels G. Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis, konservative Therapieoptionen. *Laryngorhinootologie* 2015; 94 (Suppl. 1): S32-63. doi: 10.1055/s-0034-1396870.
- 2 Pfaar O, Beule AG, Laudien M, Stuck BA. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DG HNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *HNO* 2023; 71 (4):256–63. doi: 10.1007/s00106-023-01273.

boseneigung. Durch weitere wissenschaftliche Studien sind die Therapiedauer der Antikörperbehandlung und die klinischen Langzeitergebnisse zu erforschen, ferner sind die Kosten einer Antikörpertherapie zu berücksichtigen.

## Fazit

Die Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) erfolgt in Deutschland leitliniengerecht zunächst konservativ mit topischen Kortikosteroiden, ggf. systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika bei akuter Exazerbation sowie unterstützenden Maßnahmen wie Salzpülungen. Bei ausbleibender Besserung trotz korrekt durchgeführter konservativer Therapie kann eine endonasale (mikro)endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (NNH) indiziert sein.

Bleibt auch nach chirurgischem Eingriff eine ausreichende Befund- und Beschwerdekontrolle aus, stehen insbesondere bei Begleitasthma Biologika wie Omalizumab oder Dupilumab als weitere Therapieoption zur Verfügung. Die Indikation zur Antikörpertherapie wird vor allem bei schwerem oder rezidivierendem Verlauf trotz Standardtherapie erwogen. In die Entscheidung fließen Faktoren wie Voroperationen, Begleiterkrankungen (z. B. schweres Asthma, Diabetes mellitus, Ulcus duodeni), Risiken systemischer Kortikosteroidtherapie sowie Gerinnungsmedikation ein.

Da Langzeitergebnisse und optimale Therapiedauer der Antikörperbehandlung noch nicht abschließend geklärt und die Kosten erheblich sind, besteht weiterer Forschungsbedarf.

## Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Horst Luckhaupt

# Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit Progressionsrisiko

## Versorgungsrealität bei CKD: Bedeutung von Blutdruckmanagement, Proteinuriekontrolle und modernen Medikamenten

Etwa zwei Millionen Patienten im Erwachsenenalter leiden in Deutschland unter einer eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min) (1). Knapp zwei Drittel der Nierenerkrankungen des Stadiums 3 und 4 (eGFR 30–60 ml/min) von Patienten, die in nephrologischen Praxen betreut werden, sind ursächlich auf Diabetes (30 %) und Hochdruck (33 %) zurückzuführen (2). 42 % dieser Patienten haben als Komorbidität einen Diabetes, d. h. liegt eine Zuckerkrankheit vor, ist sie nicht automatisch immer Ursache des Nierenleidens. Darüber hinaus gibt es 9 % Glomerulonephritiden, 6 % tubulointerstitielle Erkrankungen, 4 % erbliche Erkrankungen (z. B. Zystennierenerkrankungen) und 17 % verteilen sich auf verschiedene andere Ursachen. 85 % aller Patienten mit CKD 3 und 4 leiden unter einem Hochdruck.

Zur Grundbehandlung aller Nierenerkrankungen gehört eine gute Einstellung des Bluthochdrucks (3). Man stellt diese Patienten genau wie andere Hypertoniker mit Kalziumantagonisten und/oder ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten ein. Besteht eine Albuminurie > 30 mg/g Kreatinin werden bevorzugt ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten verwendet. Im Allgemeinen gilt: je größer die Proteinurie, desto schlechter die Prognose der Nierenerkrankung. Ein zentrales Therapieziel ist die Reduktion der Proteinurie, da dadurch ein besserer Schutz der Nierenfunktion erwartet wird. Mit zunehmender Proteinurie wird eine konsequentere Blutdrucksenkung angestrebt; die Zielwerte sollten mindestens unter 140/90 mmHg liegen. Nach den aktuellen KDIGO-Leitlinien werden – mit wenigen Ausnahmen – sogar Blutdruckwerte unter 120/80 mmHg empfohlen (4). Begründet wird dies jedoch nicht mit einem besseren Schutz der Nierenfunktion durch die niedrigeren Zielwerte, sondern mit einer Verbesserung des kardialen Schutzes und der Überlebensrate. Diese Zielwerte werden durchaus auch unter Nephrologen kontrovers beurteilt. Die NVL zur Hypertonie (5) mit einem Zielkorridor für Patienten unter Berücksichtigung verschiedener Erkrankungen, Polypharmazie, Wünschen des Patienten usw. wird der Versorgungsrealität eher gerecht.

Die NICE-Leitlinien (6) für CKD-Patienten fordern für Patienten mit Proteinurie einen Zielblutdruck < 130/80 mmHg. Die Umsetzung dieses Vorschlags dürfte realistischer sein als die Orientierung an den neuen KDIGO-Leitlinien.

Weiterhin werden Kochsalzrestriktion, moderate Eiweißrestriktion bei einer eGFR < 30 ml/min, Nikotinkarenz und Absetzen nephrotoxisch wirkender Arzneimittel empfohlen (z. B. NSAR). Gerade bei diätetischen Vorgaben sowie der Nikotinkarenz ist die Therapietreue im Alltag äußerst gering.

Neuer Standard zur Behandlung der Niereninsuffizienz zusätzlich zu einer Therapie mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten sind die SGLT-2-Inhibitoren. Evidenz besteht sicherlich für Dapagliflozin in der Indikation chronische Niereninsuffizienz (eGFR > 25 ml/min), erhöhter Albumin-Kreatinin-Ratio und Typ-2-Diabetes zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten (7). Nach Ansicht der AkdÄ ist dies ein Klasseneffekt und nicht an einen speziellen SGLT-2-Inhibitor gebunden. Weiterhin sind diese Arz-

Zieschang, M.

## Literatur

- 1 Girtl M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). Dtsch Arztebl Int 2016; 113(6):85–91. doi: 10.3238/arztebl.2016.0085.
- 2 Reichel H, Zee J, Tu C, Young E, Pisoni RL, Stengel B et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrology Dialysis Transplantation 2020; 35(5):803–10. doi: 10.1093/ndt/gfz260.
- 3 KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
- 4 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2021; 99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- 5 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie. AWMF-Register-Nummer: nvl-009; Version 1.0, 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l\\_S3\\_Hypertonie\\_2023-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l_S3_Hypertonie_2023-06.pdf).
- 6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline 203, November 2021. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
- 7 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Dapagliflozin for treating chronic kidney disease. NICE Technology Appraisal Guidance 775, März 2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775>.

neimittel inzwischen auch Standardtherapie für andere Nierenerkrankungen (8-10). Beim Typ-1-Diabetes sind sie wegen des erhöhten Risikos für euglykämische diabetische Ketoazidosen allerdings nicht einsetzbar. Sollten die Patienten länger nicht essen können oder operiert werden, sind SGLT-2-Inhibitoren wegen des gleichen Risikos zu pausieren. In der gemeinsamen Leitlinie der DEGAM mit der DGfN wird der Einsatz unterhalb einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unabhängig von einer Albuminurie und bei allen Patienten mit einer Albuminurie > 300 mg/g empfohlen.

Finerenon, ein Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, wird bei diabetischer Nephropathie zusätzlich zu einer Standardtherapie zurzeit ins Gespräch gebracht (11; 12). Es bleibt abzuwarten, wie sich der Stellenwert dieser Substanz entwickelt. Das Hyperkaliämierisiko wird bei diabetischen Patienten, die ohnehin zu einem hyporeninämischen Hypoaldosteronismus neigen, eine Niereninsuffizienz haben und zusätzlich weitere kaliumerhöhende Arzneimittel erhalten, als ein wesentlicher limitierender Faktor eingeschätzt. Außerdem wurde dieses Arzneimittel nicht gegen die heute gängige Standardtherapie (SGLT-2-Inhibitoren) getestet. Der Effekt scheint allenfalls moderat zu sein. Für Niereninsuffizienz allgemein scheinen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten noch keine Option zu sein (13).

Bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko, meist erkennbar an ausgeprägter Proteinurie, wird in der Regel eine Nierenbiopsie durchgeführt, um die zugrunde liegende Erkrankung zu identifizieren und – sofern möglich – eine spezifische, häufig immunsuppressive Therapie einzuleiten.



© Adobe Stock | Brazilhyk

Eine detaillierte Darstellung zur Einschätzung des Progressionsrisikos von Nierenerkrankungen findet sich bei Vestergaard (14). Die DEGAM-Leitlinie (15) enthält zudem eine umfassende Bewertung verschiedener Risikorechner sowie ein angepasstes KDIGO-Risikomodell. Unter [www.risiko-nierenversagen.de](http://www.risiko-nierenversagen.de) steht darüber hinaus ein praxisnaher Rechner zur Verfügung.

- 8 Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
- 9 Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, Boer RA de et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(1):56–65. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210.
- 10 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
- 11 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(23):2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
- 12 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(24):2252–63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
- 13 Chung EYM, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists in Addition to Renin Angiotensin System Antagonists for Preventing the Progression of CKD: Editorial Summary of a Cochrane Review. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(5):810–2. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.019.
- 14 Vestergaard AHS, Jensen SK, Heide-Jørgensen U, Frederiksen LE, Birn H, Jarbøl DE et al. Risk factor analysis for a rapid progression of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2024; 39(7):1150–8. doi: 10.1093/ndt/gfad271.
- 15 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN): Versorgung von Patient\*innen mit chronischer, nicht-nierenersatztherapiepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-048; DEGAM-Leitlinie Nr. 22; Version 2.0, Juni 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-048>.



Auf die Behandlung von Folgeerkrankungen der Niereninsuffizienz (renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus und metabolische Azidose) wird im Rahmen dieser Ausführungen verzichtet, da die Nierenfunktion selbst von diesen Therapien zumeist nicht oder – wenn überhaupt – dann nur gering beeinflusst wird.

### Therapie jenseits der Standardbehandlung: differenzierte Ansätze bei Zystennieren, Glomerulonephritiden und diabetischer Nephropathie

Neben der o. g. Standardtherapie für Nierenerkrankungen, die in der Behandlung des Hochdrucks mit ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten, sowie SGLT-2-Inhibitoren zusammengefasst werden kann, bleiben ca. 10–15 % der Patienten, die keinen Bluthochdruck haben. Bei diesen Patienten werden teilweise in Analogie ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten verabreicht, solange dies toleriert wird (orthostatische Hypotonie). Bei Zystennierenerkrankung stehen allerdings noch Studien aus, die die Evidenz von SGLT-2-Inhibitoren belegen. Unterschiedliche Grunderkrankungen bedingen zusätzliche Therapien. Als Beispiel sei die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren bei diabetischer Nephropathie, wie bereits beschrieben, genannt. Ob GLP-1-Agonisten künftig eine zentrale Rolle in der Behandlung von Nierenerkrankungen bei Typ-2-Diabetes einnehmen werden, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Nach den Ergebnissen des FLOW-Trials ist jedoch davon auszugehen, dass sie insbesondere bei der diabetischen Nephropathie zunehmend an Bedeutung gewinnen werden (16).

Bei den unterschiedlichen Glomerulonephritiden werden zusätzlich je nach Art der Glomerulonephritis komplizierte immunsuppressive Regime verabreicht, die den Krankheitsverlauf positiv wie negativ (Infektionen) erheblich beeinflussen können (17). Tolvaptan wird bei rasch fortschreitender Zystennierenerkrankung eingesetzt und dürfte die Nierenfunktion zumindest in geringem Maße beeinflussen (18).

Chronische Glomerulonephritiden oder interstitielle Nephritiden als sekundäres Phänomen von Systemerkrankungen werden durch die Behandlung der Grunderkrankung therapiert.

### Fazit

Zur Behandlung chronischer Nierenerkrankungen mit hohem Progressionsrisiko werden neben einer guten Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg, wenn möglich < 130/80 mmHg) mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems, SGLT-2-Inhibitoren als Standardtherapie empfohlen. Der Nutzen von Mineralokortikoid-Antagonisten und GLP-1-Agonisten ist in dieser Indikation noch nicht belegt.

### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

16 Mann JFE, Rossing P, Bakris G, Belmar N, Bosch-Traberg H, Busch R et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024; 30(10):2849–56. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0.

17 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* 2021; 100(4S):S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

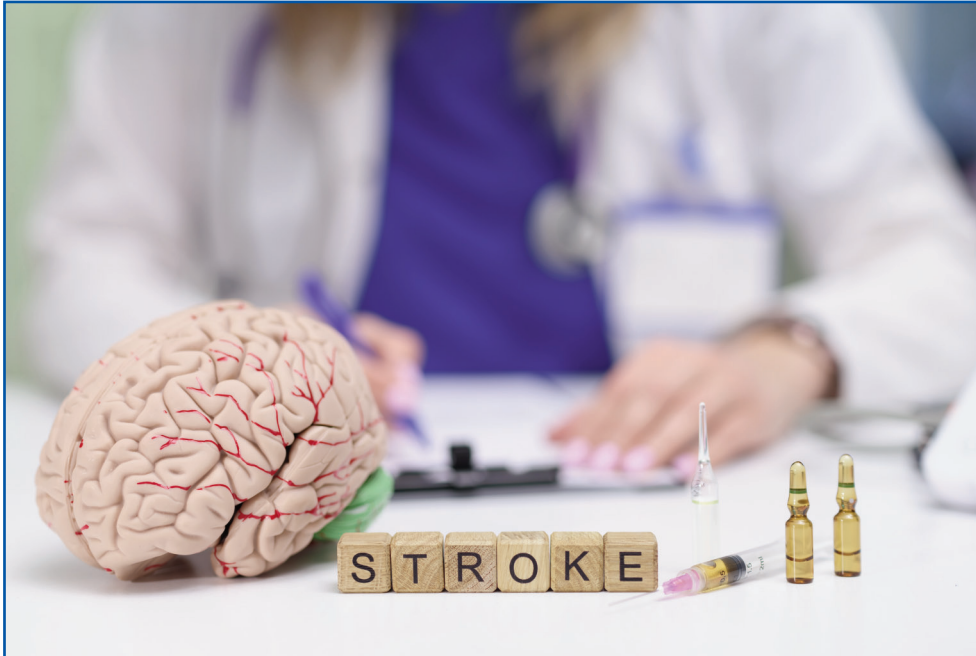
18 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(20):1930–42. doi: 10.1056/NEJMoa1710030.

Dr. med. Michael Zieschang

# Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

**Systemische Lyse und mechanische Thrombektomie:  
Klinische Entscheidungswege und Versorgungsrealität in Deutschland**

Völzke, E.



© Adobe Stock | H\_Ko

Die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls zielt auf eine sofortige Rekanalisation der verschlossenen hirnvorsorgenden Gefäße ab. Sie beruht im Wesentlichen auf der systemischen Thrombolyse mit einem rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rtPA) und der endovaskulären mechanischen Thrombektomie. Beide Verfahren sind zeitkritisch und müssen notfallmäßig eingeleitet werden. Während die systemische Thrombolyse laut Fachinformation bis 4,5 Stunden nach Beginn der Symptome indiziert ist, gilt für die mechanische Thrombektomie ein Zeitfenster von bis zu 24 Stunden. Beide Behandlungen sind erst nach Durchführung einer nativen Computertomographie des Schädels zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung bzw. ausgedehnter Hirninfarkte möglich. Für die mechanische Thrombektomie ist zusätzlich ein zur klinischen Präsentation passender Nachweis eines Verschlusses des M1-Abschnittes der A. cerebri media bzw. der A. carotis interna oder der A. basilaris in der CT-Angiographie notwendig. Durch Zusatzbildgebung mittels CT- oder MR-Perfusion lässt sich bei Nachweis eines relevanten Mismatches zwischen Infarktkern und Penumbra das Zeitfenster für die systemische Thrombolyse auf 9 Stunden bzw. auf unbekannte Zeitfenster erweitern (1).

Die Datengrundlage für die systemische Thrombolyse und für die mechanische Thrombektomie auch in den erweiterten Zeitfenstern basiert auf zahlreichen Studien. Die Evidenzlage zur systemischen Lysetherapie mit rtPA ist für Alteplase (Actilyse) innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn am besten belegt. Eine eingeschränkte Aussagekraft der Daten liegt für Alteplase im Zeitfenster bis 9 Stunden (1) bzw. in Kombination mit der mechanischen Thrombektomie vor (2). Für die später zugelassene Tenecteplase (Metalyse) wurde die Nichtunterlegenheit im Vergleich mit Alteplase im Zeitfenster bis 4,5 Stunden nachgewiesen.

## Literatur

- 1 Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; 380(19): 1795–803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046.
- 2 Gottlieb M, Carlson JN, Westrick J, Peksa GD. Endovascular thrombectomy with versus without intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2025; 4(4): CD015721. doi: 10.1002/14651858.CD015721.pub2.

Zur Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie liegen zuverlässige Daten für M1-Verschlüsse der A. cerebri media vor. Bei isolierten Verschlüssen der A. carotis interna bzw. der A. basilaris ist die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit ebenfalls positiv, aber weniger vertrauenswürdig. Die Studienlage und die aktuellen Empfehlungen sind in der deutschen Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ ausführlich dargestellt (3).

Die systemische Lysetherapie bzw. die mechanische Thrombektomie kommen trotz eventueller Zusatzbildung nur bei einem Teil aller Schlaganfallbetroffenen zum Einsatz, da sie nur in den ersten Stunden möglich sind, bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein müssen und eventuelle Kontraindikationen nach Nutzen und Risiken abgewogen werden müssen. Bei der letzten Veröffentlichung gepoolter Daten aus mehreren deutschen Schlaganfallregistern lag der Anteil der systemischen Thrombolyse bei 17,2 %, die Thrombektomie bei 6,5 % aller Hirninfarkte (4). Neuere Daten von 2024 aus dem Ballungsraum des Berliner Schlaganfallregisters weisen höhere Raten von 20,3 % für die systemische Lyse und 12,3 % für die Thrombektomie auf (5).

Bereits bei Aufnahme bzw. bei systemischer Lysetherapie nach 24 Stunden sollte eine frühe Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern eingeleitet werden. Die Weiterbehandlung sollte nach der Akuttherapie auf einer Stroke Unit mit engmaschigem klinischen Monitoring erfolgen. Im Verlauf schließen sich die Sekundärprophylaxe mit Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren und die Rehabilitation an.

Die Versorgungsrealität in Deutschland entspricht im Wesentlichen den oben genannten Empfehlungen und der zitierten deutschen Leitlinie. Die Behandlungsqualität wird in Deutschland durch flächendeckende Qualitätsregister sichergestellt.

### Systemische Thrombolyse beim akuten Schlaganfall – klinische Bedeutung des Zeitfensters, Off Label Optionen und Stellenwert von Alteplase und Tenecteplase

Bei der systemischen Thrombolyse mit Alteplase bzw. Tenecteplase spielt das Zeitfenster des Symptombeginns von 4,5 Stunden eine wichtige Rolle, denn hier sind beide laut der jeweiligen Fachinformation indiziert. Jenseits von 4,5 Stunden oder bei unbekanntem Zeitfenster bis maximal 9 Stunden kann eine Thrombolyse mit Alteplase off-label durchgeführt werden, wenn ein Mismatch in der CT- oder MR-Perfusion nachgewiesen werden kann (1). Bei unbekanntem Zeitfenster, in dem jedoch der Beginn des Schlaganfalls innerhalb von 4 Stunden liegen könnte, kann bei Nachweis eines Mismatches von Diffusion und FLAIR in der MRT Alteplase off-label eingesetzt werden (6).

Aktuelle Daten zeigen auch bei der Tenecteplase einen positiven Effekt jenseits des 4,5-Stunden-Zeitfensters, sodass auch dieses Medikament off-label im erweiterten Zeitfenster verabreicht werden kann (7).

Die Gabe von Tenecteplase als einmaligen Bolus ohne die bei Alteplase notwendige kontinuierliche Infusion über eine Stunde könnte in manchen klinischen Situationen wie z. B. bei Sekundärverlegung zur Thrombektomie praktische Vorteile haben. Die aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen darüber hinaus, Tenecteplase als Alternative zu Alteplase in Betracht zu ziehen, insbesondere bei gleichzeitiger Indikation zur endovaskulären Therapie, da sie bei dieser kombinierten Behandlung möglicherweise wirksamer als Alteplase ist (3).

3 Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. S2e-Leitlinie; AWMF-Reg. Nr. 030-046, Version 5.1; 2022. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).

4 Misselwitz B, Grau A, Berger K, Bruder I, Burmeister C, Hermanek P et al. Versorgungsqualität des akuten ischämischen Schlaganfalls in Deutschland 2018. Nervenarzt 2020; 91(6):484–92. doi: 10.1007/s00115-020-00908-x.

5 Ärztekammer Berlin – Berliner Schlaganfallregister. Jahresauswertung 2025 (Erfassungsjahr 2024) Schlaganfall-Akutbehandlung. Modul ADSR. Qualitätsindikatoren. Jahresauswertung 2025 vom 25.03.2025. Verfügbar unter: [https://www.aekb.de/fileadmin/01\\_aerztinnen/qualitaetssicherung/berliner-schlaganfallregister/BSR\\_gesamt\\_2024.pdf](https://www.aekb.de/fileadmin/01_aerztinnen/qualitaetssicherung/berliner-schlaganfallregister/BSR_gesamt_2024.pdf).

6 Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med 2018; 379(7):611–22. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.

7 Ifzaal M, Bughio SA, Rizvi SAFA, Muzaaffar M, Ali R, Ikram M et al. Efficacy and safety of tenecteplase administration in extended time window for acute ischemic stroke: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2025 Jul;34(7):108338. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108338.

Sowohl für Alteplase als auch für Tenecteplase gibt es zahlreiche Kontraindikationen meist im Sinne eines erhöhten Blutungsrisikos. Der mögliche Nutzen der Therapie muss jedoch gegen den potenziellen Schaden abgewogen werden. Folgende, zum Teil nur relative Kontraindikationen werden beispielsweise für Alteplase regelhaft berücksichtigt:

- vorheriger Schlaganfall in den letzten drei Monaten
- epileptischer Anfall bei Beginn der Symptome
- direkte Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) < 48 h
- Gefäßmissbildung, Ösophagusvarizen oder arterielle Aneurysmen
- kürzliche Punktion nicht komprimierbarer Gefäße oder Lumbalpunktion
- große OP oder schweres Trauma in den letzten drei Monaten
- Hinweise auf frisches Ulkus im Magen-Darm-Trakt
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Schwangerschaft
- therapierefraktärer RR > 185/110 mmHg
- Glukose < 2,8 oder > 22,2 mmol/l
- Vitamin-K-Antagonist mit INR > 1,7 oder therapeutisches Heparin (bei UFH PTT > 39 s)
- Thrombozyten < 100.000/μl
- ausgedehnter demarkierter Infarkt im CCT
- geringfügige Defizite ohne relevante Alltagsbehinderung

Zu selteneren Kontraindikationen der systemischen Lysetherapie mit Alteplase gibt es Empfehlungen, die sich allerdings auf unzuverlässige Daten stützen müssen (8).

Bezüglich der mechanischen Thrombektomie gibt es nur wenige Kontraindikationen, da eine systemische Blutungsgefahr im Rahmen der endovaskulären Therapie keine Rolle spielt. Bei der Indikationsstellung sind jedoch eventuelle Kontrastmittelunverträglichkeiten und Sedierungs- bzw. Narkoserisiken zu beachten. Da die mechanische Thrombektomie eine hohe Effektstärke hat, wird der Nutzen in der Regel höher als die Risiken sein.

## Fazit

Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls basiert auf der zeitkritischen Rekanalisation durch systemische Thrombolyse und mechanische Thrombektomie. Für Alteplase ist die Evidenz im Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn am besten belegt, während Tenecteplase als Alternative gilt, insbesondere bei gleichzeitiger Indikation zur Thrombektomie. Erweiterte Zeitfenster bis 9 Stunden können durch Zusatzbildgebung (CT-/MR-Perfusion, Diffusion-FLAIR-Mismatch) genutzt werden. Die mechanische Thrombektomie zeigt eine hohe Wirksamkeit bei M1-Verschlüssen der A.cerebri media, mit positiver, aber eingeschränkter Evidenz für andere große Gefäßverschlüsse. In der klinischen Praxis kommen beide Verfahren nur bei einem Teil der Hirninfarkte zum Einsatz, da strenge Zeitfenster, Bildgebungsbefunde und Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen. Die Versorgungspraxis in Deutschland folgt den Leitlinien und wird durch Qualitätsregister überwacht, mit steigenden Behandlungsraten für Lyse und Thrombektomie in den letzten Jahren.

8 Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47(2):581–641. doi: 10.1161/STR.000000000000086. Correction. *Stroke* 2016; 47(11):e262. doi: 10.1161/STR.0000000000000110.

## Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Enrico Völzke

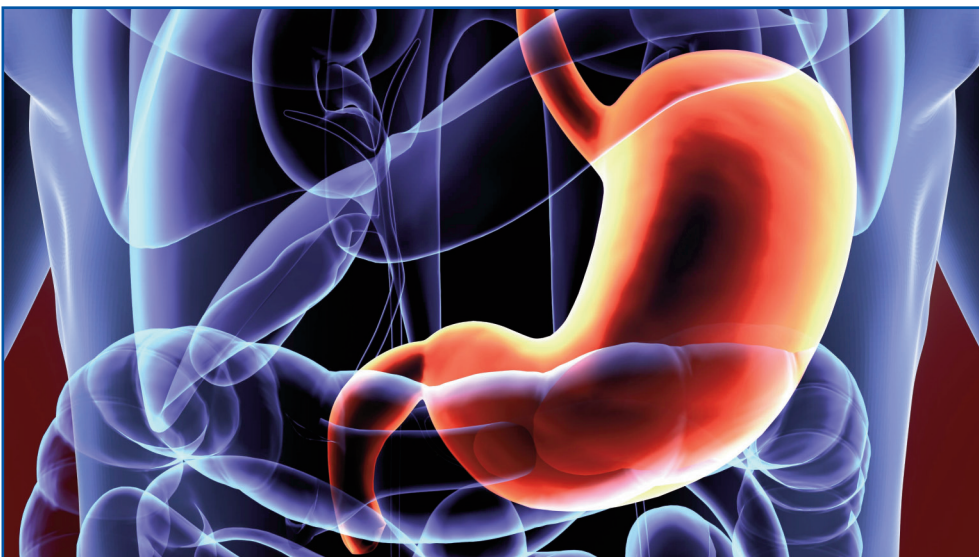
# Behandlung erwachsener Patienten mit Gastroparese

## Chronische Gastroparese – unspezifische Symptome, schwierige Diagnostik und begrenzte Behandlungsmöglichkeiten

Unter einer Gastroparese versteht man eine funktionelle, relevante Verzögerung der Magenentleerung ohne ursächliche mechanische Passagebehinderung. Die größte Gruppe an betroffenen Patienten weist einen Diabetes mellitus mit diabetischer autonomer Neuropathie auf. Zahlenmäßig folgt auf diese Gruppe die idiopathische Gastroparese, bei der keine der möglichen Ursachen vorliegt. Zu den möglichen nichtdiabetischen Ursachen zählen: postoperative Zustände (insbesondere nach Nervus-Vagus-Verletzung), nichtdiabetische Neuropathien, Myopathien, Autoimmunerkrankungen, Amyloidose, nach Strahlentherapie und Nebenwirkung einer Medikation (z. B. Opioide, Chemotherapie) (1).

Von einer Gastroparese sind etwa doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen. Exakte Aussagen zur Epidemiologie liegen nicht vor. Zum einen, weil die Leitsymptome Übelkeit und Erbrechen unspezifisch und (z. B. als infektiöse Episode) in der Bevölkerung häufig sind, zum anderen, weil die Diagnostik die Durchführung von Tests erfordert, die nur eingeschränkt verfügbar sind.

Zu den Leitsymptomen können Blähungen und Schmerzen im Bauch bestehen. Die Symptome können nach dem Essen, aber auch unabhängig davon auftreten. Das zusätzliche Problem bei der diabetischen Gastroparese besteht darin, dass durch die zeitliche Verzögerung der Magenentleerung die Abstände zwischen Insulingabe und Nahrungsaufnahme verlängert und irregulär sind. Daraus resultierend entsteht häufig eine unzureichende Blutzuckereinstellung.



© Adobe Stock | PIC4U

Als Referenzmethode gilt die Magenentleerungsszintigraphie, deren Verfügbarkeit allerdings begrenzt ist. Etabliert und leichter durchführbar sind <sup>13</sup>C-Testverfahren (2). Auch die Atemtests sind in der Praxis nur eingeschränkt verfügbar, da sie unterfinanziert sind und deshalb nicht flächendeckend angeboten werden. Basis der Therapie sind diätetische Maßnahmen mit mehreren kleinen, gut gekauten Mahlzeiten, wenig Ballaststoffen, wenig Fett, wenig Alkohol und Verzicht auf Rauchen (3). Hilfreich sein kann eine Beschränkung

Rosien, U.

### Literatur

1 Keller J, Andresen A, Layer P. Motilitätsstörungen. In: Rosien U, Berg T, Layer P, Hrsg. Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie. 2. Auflage München: Elsevier; 2021. S. 389-411.

2 Keller J, Hammer HF, Afolabi PR, Benninga M, Borrelli O, Dominguez-Munoz E et al. European guideline on indications, performance and clinical impact of <sup>13</sup>C-breath tests in adult and pediatric patients: An EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC. United European Gastroenterol J 2021; 9(5):598–625. doi: 10.1002/ueg2.12099.

3 Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. United European Gastroenterol J 2021; 9(3):287–306. doi: 10.1002/ueg2.12060.



auf flüssige/breiige Nahrungsmittel bzw. solche, die mit einer Gabel zu Mus zerdrückt werden können („small particle diet“) (4). Da eine schlechte Blutzuckereinstellung die Magenentleerung hemmt (unabhängig von der Neuropathie), wird bei Diabetikern eine gute Blutzuckereinstellung empfohlen (aus den oben genannten Gründen bei Gastroparese aber oft nicht erreicht).

Es gibt keine zur Behandlung der Gastroparese zugelassenen Medikamente. Der Einsatz nachfolgend genannter Prokinetika erfolgt off-label (5):

1. Metoclopramid und Domperidon sind Dopaminantagonisten, die nur für kurzzeitige Behandlungen von Übelkeit und Erbrechen (unter zehn Tage) zugelassen sind.
2. Erythromycin fördert als Motilin-Agonist die Magenentleerung. Aufgrund seiner raschen Tachyphylaxie wird es nur in der akuten Blutungssituation des oberen Verdauungstraktes zur Magenentleerung eingesetzt.
3. Der 5-HT<sub>4</sub>-Agonist Prucaloprid ist nicht nur am Kolon, sondern auch am Magen wirksam (ohne Zulassung für diese Indikation). Mosaprid ist in Deutschland nicht verfügbar.

Neben diätetischen Maßnahmen und dem Off-Label-Einsatz von Prokinetika stehen für Patienten mit schwerer oder therapierefraktärer Gastroparese verschiedene interventionelle Verfahren zur Verfügung. Eine gastrale Neurostimulation („Magenschrittmacher“) kann die Leitsymptome Übelkeit und Erbrechen bessern, führt auch bei klinischer Wirksamkeit nicht zu einer beschleunigten Magenentleerung. Die perorale endoskopische Myotomie des Pylorus (G-POEM) weist in Studien eine Wirksamkeit von 60–80 % auf. Es gibt jedoch Hinweise, dass dieser Effekt über die Zeit abnimmt. Zur Injektion von Botulinumtoxin in die Muskulatur des Pylorus als alleinige Maßnahme gibt es sowohl positive als auch negative Studienergebnisse. Sie wird aktuell eher zur Patientenselektion vor G-POEM eingesetzt.

### Gastroparese im Praxisalltag: gestufte Therapieansätze und offene Fragen zur Rolle moderner Funktionsdiagnostik

Bei milder Ausprägung der Gastroparese können diätetischen Maßnahmen ausreichend sein. Während hingegen bei einer moderaten Ausprägung der Gastroparese ein Therapieversuch mit den oben genannten Arzneimitteln im Off-Label-Use in Erwägung gezogen werden kann – wohl wissend um eine klinisch eingeschränkte oder nicht anhaltende Wirksamkeit. Bei schwerer Gastroparese, bei der sich die Patienten nicht mehr adäquat selbst ernähren können, kommen Magenschrittmacher und G-POEM zum Einsatz (ggf. auch kombiniert) (4).

**Tabelle 1: Schweregrad der Gastroparese**

Schweregrad	Therapieoptionen	Bemerkungen
mild	diätetische Maßnahmen	bei leichter Symptomatik
moderat	Off-Label-Prokinetika wie z. B. MCP, Domperidon, Prucaloprid, Erythromycin	mit klinisch eingeschränkter oder nicht anhaltender Wirkung
schwer	Magenschrittmacher und G-POEM (ggf. auch kombiniert)	bei Patienten, die sich nicht mehr adäquat selbst ernähren können

4 Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, Vaughn VM, Petrey J, Greer K et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. Am J Gastroenterol 2022; 117(8):1197–220. doi: 10.14309/ajg.0000000000001874.

5 Kornum DS, Krogh K, Keller J, Malagelada C, Drewes AM, Brock C. Diabetic gastroenteropathy: a pan-alimentary complication. Diabetologia 2025; 68(5): 905–19. doi: 10.1007/s00125-025-0636 5-y.

Die Einteilung in milde, moderate und schwere Verlaufsformen erfolgt anhand der klinischen Symptomatik (Tabelle 1). Der Nutzen weiterführender Funktionsdiagnostik wie hochauflösender Manometrie oder Impedanzplanimetrie ist bislang nicht abschließend geklärt.

### Fazit

Die chronische Gastroparese ist eine funktionelle Verzögerung der Magenentleerung, die sich klinisch durch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Beschwerden äußert. Die Diagnostik bleibt schwierig, da Referenzverfahren wie die Magenentleerungsszintigraphie und <sup>13</sup>C-Atemtests nur eingeschränkt verfügbar sind. In der Praxis erfolgt die Einteilung in milde, moderate und schwere Verlaufsformen anhand der Symptomatik und der Einschränkungen im Alltag. Therapeutisch reicht das Spektrum von diätetischen Maßnahmen über den Off-Label-Einsatz von Prokinetika bis hin zu interventionellen Verfahren wie Magenschrittmacher oder G-POEM bei schweren Fällen. Ein klarer Behandlungsstandard existiert bislang nicht; die Versorgungspraxis orientiert sich an gestuften Ansätzen, während der Stellenwert moderner Funktionsdiagnostik noch nicht abschließend geklärt ist.

### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ulrich Rosien

# Therapie des Typ-2-Diabetes: Leitlinienbasierte Individualisierung nach Risiko, Begleiterkrankungen und Nierenfunktion als Ergänzung zu Diät und Bewegung

## Therapie des Typ-2-Diabetes: Leitlinienbasierte Entscheidungswege

Die Behandlung von erwachsenen Personen mit einem Typ-2-Diabetes orientiert sich an der aktuellen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (1). Diese NVL ist auch Grundlage des Disease-Management-Programms (DMP) Typ-2-Diabetes, in das ein großer Teil der in der GKV versicherten Menschen mit Typ-2-Diabetes eingeschrieben ist.

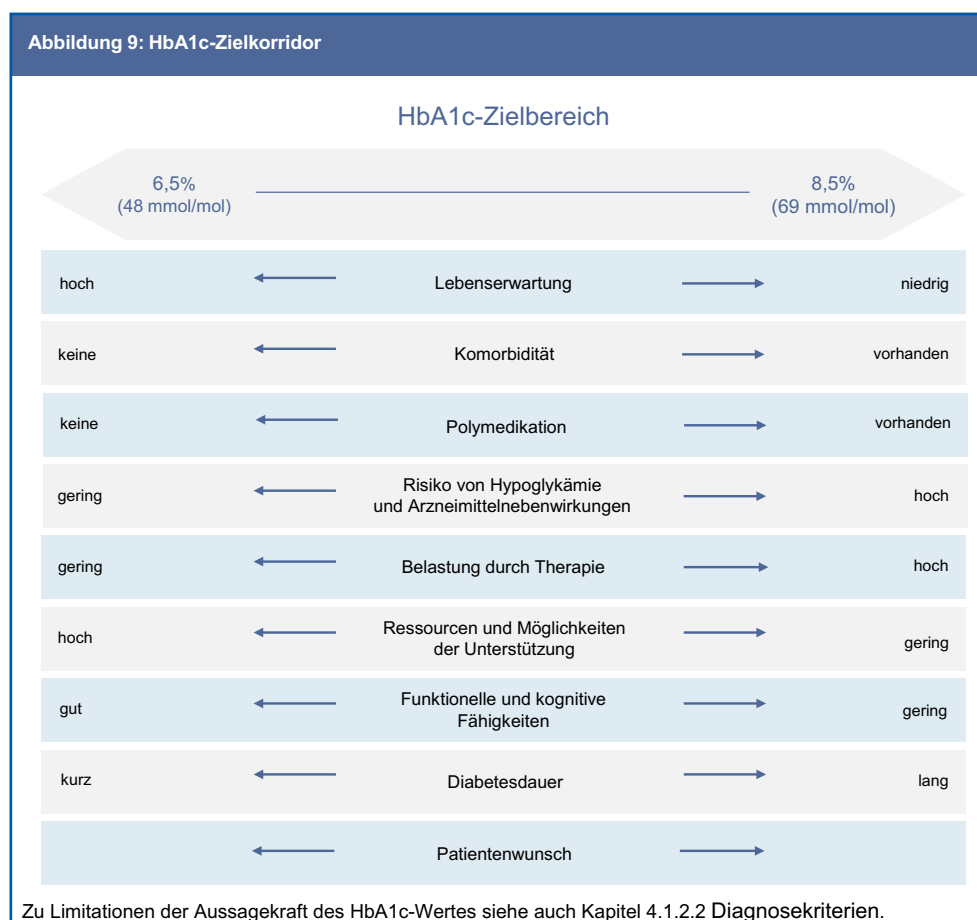
Vor Beginn der Behandlung wird zwischen Arzt und Patient im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung ein individuelles Therapieziel vereinbart und dokumentiert. Dies beinhaltet sowohl technische Therapieziele ( $\text{HbA}_{1c}$ , Blutdruck, Lipidwerte u. a.) als auch medizinische Therapieziele (Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, eine gute Lebensqualität) sowie der Freiheit von diabetesbezogenen Symptomen.

Die Qualität der Stoffwechsellaage wird durch die Messung des  $\text{HbA}_{1c}$ -Wertes beurteilt, der jeweils die mittlere Glykämie der letzten drei Monate repräsentiert. Es lässt sich kein universell gültiger Zielkorridor für den  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert festlegen. Vielmehr müssen patientenspezifische Kontextfaktoren berücksichtigt werden (siehe Abbildung 1).

Klinge, A.

## Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. AWMF-Register-Nr. nvl-001; Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001>.

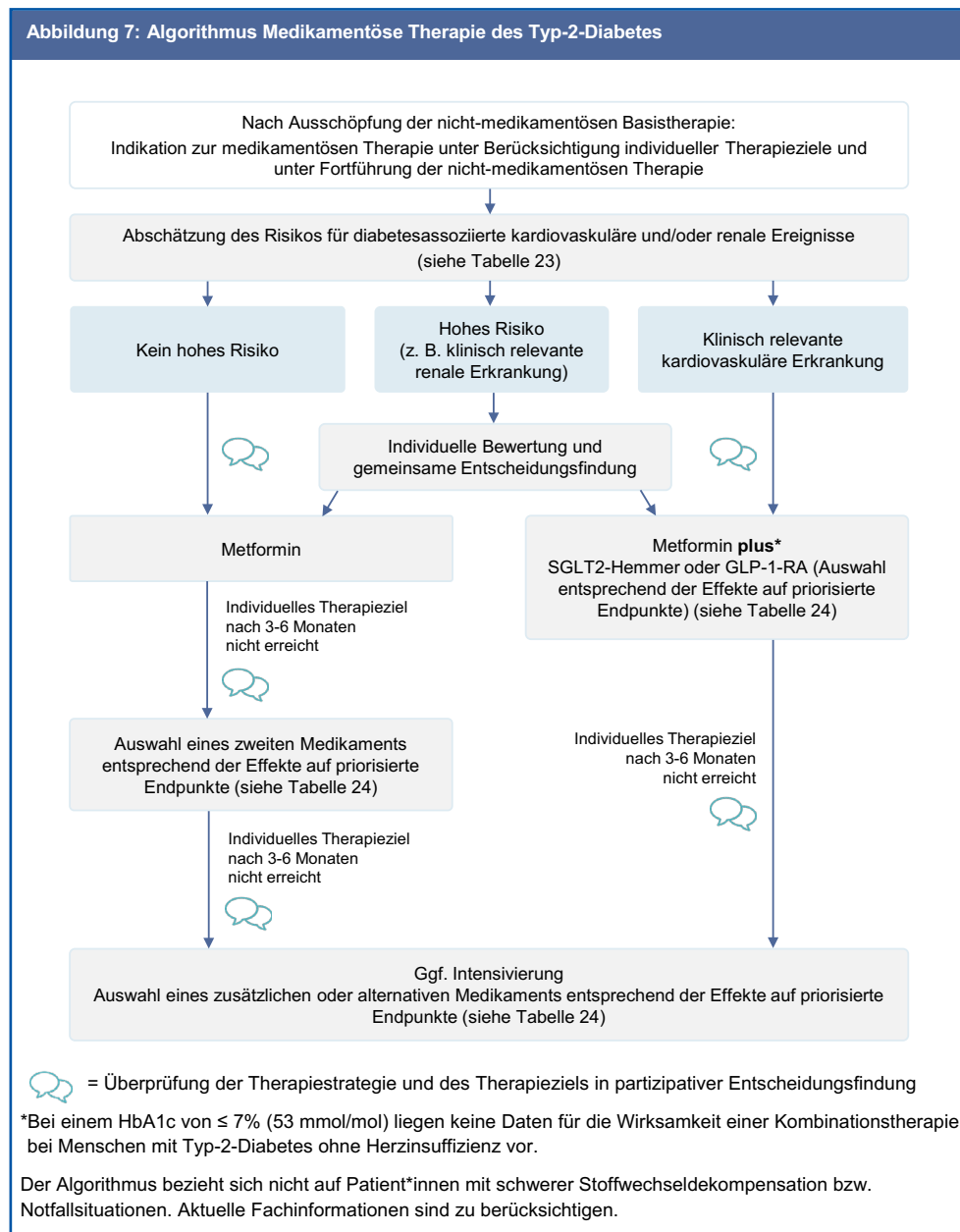


**Abbildung 1:  $\text{HbA}_{1c}$ -Zielkorridor – Abbildung 9 der NVL (1) gibt hierzu eine Hilfestellung.**

## Anmerkung

Abbildung 9 zum  $\text{HbA}_{1c}$ -Zielbereich bezieht sich nicht auf Patienten mit einer schweren Stoffwechseldekompensation.

Nach den nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Behandlung wird zusätzlich eine pharmakologische Therapie begonnen. Diese erfolgt als eine Stufentherapie. In der NVL (1) findet sich in Abbildung 7 der zentrale Therapiealgorithmus (siehe Abbildung 2):



**Abbildung 2: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes – Abbildung 7 der NVL (1).**

Seit einigen Jahren stehen Arzneimittel zur Verfügung, die in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bei bestimmten Patientengruppen – unabhängig von einer blutzuckersenkenden Wirkung – positive Wirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt haben. Daher liegt der Fokus des Therapiealgorithmus nicht mehr primär auf einer Senkung der erhöhten Blutzuckerwerte, sondern schätzt zunächst das Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse ab (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), zweiter Kasten von oben).

Für Patienten ohne hohes Risiko (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), linker Kasten in der dritten Zeile) wird der Beginn einer Therapie mit Metformin empfohlen. Diese

Patientengruppe ist weniger durch das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären oder renalen Ereignissen belastet, sondern vielmehr durch das Risiko für mikrovaskuläre Folgeschäden (Retinopathie, Nephropathie) und eine Polyneuropathie. Sollte mit Metformin allein der individuell vereinbarte HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich nicht oder im Verlauf nicht mehr erreicht werden, wird ein zweites Arzneimittel entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte (vgl. Tabelle 24, Seiten 82–84 der Langversion der NVL (1)) eingesetzt.

Bei Patienten mit einer bereits bestehenden, klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung (Z. n. Herzinfarkt, Z. n. Schlaganfall, pAVK) (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), rechter Kasten in der dritten Zeile von oben) empfiehlt die NVL den Beginn einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Agonisten. Diese Empfehlung basiert auf großen RCT für Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid, in denen Vorteile für Morbidität, die kardiovaskuläre Mortalität und teilweise auch für die Gesamtmortalität gezeigt werden konnten. In sämtlichen Studien erfolgte die Behandlung der Patienten mit einer Kombination aus Metformin und einer der genannten Substanzen. Die NVL hat dieses Vorgehen daher als Kombinationstherapie in den Therapiealgorithmus integriert. Da die Studien nur Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> von mindestens 7,0 % einschlossen, wurde dieser Wert ebenfalls als Grenzwert übernommen.

Im weiteren Verlauf der Therapie empfiehlt die NVL ebenfalls ein weiteres Arzneimittel entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte (vgl. Tabelle 24, Seiten 82–84 der Langversion der NVL (1)).

Schwieriger, weil kaum durch externe wissenschaftliche Evidenz gesichert, ist die Therapie der Gruppe von Patienten mit einem hohen Risiko, aber ohne ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abbildung 2: Abbildung 7 der NVL (1), mittlerer Kasten in der dritten Zeile von oben). Hier empfiehlt die NVL eine individuelle Bewertung und eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Patient und Arzt.

Anders als in der vorherigen Version der NVL werden pharmakologische Dreifachtherapien (ohne den Einsatz von Insulin) im Verlauf ermöglicht. Die Insulintherapien wurden in der Stufentherapie zeitlich nach hinten verschoben.

Spätestens wenn die individuell vereinbarte Therapie mit drei anderen Substanzklassen nicht erreicht werden kann, wird (zusätzlich) mit einer Insulintherapie begonnen.

Die Art der Insulintherapie ist vielfältig und unterscheidet sich nach der Anzahl der Injektionen:

- eine Injektion: Basalinsulin, zusätzlich zu oralen Antidiabetika
- zwei Injektionen: konventionelle Insulintherapie (CT) mit einem Mischinsulin vor dem Frühstück und dem Abendessen
- drei Injektionen: kurzwirksames Insulin, jeweils zu den Hauptmahlzeiten (SIT)
- vier Injektionen: intensivierte Insulintherapie (ICT), kurzwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten, Basalinsulin zur Nacht

Zu Beginn einer Insulintherapie wird die Therapie mit Metformin und SGLT-2-Inhibitoren fortgeführt. Sulfonylharnstoffe werden bei der Gabe von Insulin tagsüber (CT, ICT, SIT) abgesetzt.

## Therapie des Typ-2-Diabetes: Individualisierung nach Begleiterkrankungen und Risiko

Die Therapie des Typ-2-Diabetes ist derzeit sehr viel individueller als noch vor zehn Jahren. Das liegt daran, dass sich das Spektrum der verfügbaren pharmakologischen Therapie durch die Einführung neuer Substanzklassen (vor allem SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten) erweitert hat. Hierbei haben große RCT gezeigt, dass vor allem Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären oder renalen Erkrankung von den neuen Substanzklassen profitieren. Dies gilt speziell für die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin und in geringerem Umfang auch das GLP-1-Analogon Liraglutid. Der SGLT-2-Inhibitor Ertugliflozin konnte in einer großen RCT keinen Vorteil zeigen. Für die neueren GLP-1-Agonisten Semaglutid und Dulaglutid liegen bisher zu wenige RCT bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes vor, um einen Nutzen hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Folgeschäden zu beurteilen.

Den unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen liegen somit Kriterien zugrunde, die in den Begleiterkrankungen und der individuellen Risikoabschätzung jedes einzelnen Patienten zu suchen sind.

Insgesamt orientiert sich die Therapie an dem Algorithmus der NVL (1). Diese ist auch wissenschaftliche Grundlage des DMP Typ-2-Diabetes, das in Deutschland die Versorgung von Menschen mit einem Typ-2-Diabetes strukturiert.

## Antidiabetische Therapie bei Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (eGFR)

Bei der Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 und moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktionen müssen bei den unterschiedlichen Antidiabetika die Grenzen der Zulassung für unterschiedliche Stadien der Niereninsuffizienz (entsprechend der eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate der Nieren) berücksichtigt werden.

Die Tabelle 4.2 aus Essentials Diabetes (2) zeigt für die einzelnen Substanzen die Möglichkeiten und Einschränkungen bei einer Therapie von Erwachsenen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (siehe Tabelle 1). Der Inhalt der Tabelle ist den einzelnen Fachinformationen für die Indikation „Diabetes mellitus Typ 2“ entnommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ab einer eGFR von < 60 ml/min bei fast allen Arzneimitteln eine Dosisreduktion erfolgen muss. Bei einer eGFR zwischen 15 und 29 ml/min und noch stärker bei einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit einer eGFR von < 15 ml/min kommen nur noch wenige Wirkstoffe für die Behandlung erhöhter Blutzuckerwerte infrage.

2 Klinge A, Müller UA. Therapie mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Agonisten. In: Müller UA, Egidi G, Klinge A, Wolf G (Hrsg.). Elsevier Essentials: Diabetes. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen. München: Elsevier GmbH; 2021. S. 27-35.



**Tabelle 1: Antidiabetika bei Niereninsuffizienz, in Anlehnung an Tabelle 4.2 „Antidiabetika bei Niereninsuffizienz“ aus Klinge & Müller: Therapie mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Agonisten, Elsevier Essentials: Diabetes, 2021 (2)**

Wirkstoff	Standarddosierung	CKD 3 GFR: 60–30 ml/min	CKD 4 GFR: 29–15 ml/min	CKD 5 GFR: < 15 ml/min
Acarbose	3 × 50–200 mg	möglich	nicht empfohlen bei GFR < 25 ml/min	nicht empfohlen
Dapagliflozin	5–10 mg	vermeiden	vermeiden	vermeiden
Dulaglutid	0,75–1,5 mg/Woche	möglich	vermeiden	vermeiden
Empagliflozin	10–25 mg	möglich bis GFR < 45 ml/min	vermeiden	vermeiden
Exenatid	2 × 5–10 µg	reduzierte Dosis empfohlen	vermeiden	vermeiden
Glibenclamid	1,75–10 mg	Vorsicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Glimepirid	1–6 mg	Vorsicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Gliquidon	30–90 mg	Vorsicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Insulin	variabel	möglich	möglich	möglich
Liraglutid	0,6–1,8 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Metformin	500–2000 mg	max. 2 × 500 mg	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Repaglinid	0,2–12 mg	möglich	möglich	möglich
Pioglitazon	15–45 mg	möglich	nicht empfohlen bei Dialyse	nicht empfohlen bei Dialyse
Saxagliptin	2,5–5 mg	Dosisanpassung bei GFR < 45 ml/min	2,5 mg empfohlen	nicht empfohlen
Sitagliptin	50–100 mg	50 mg bei GFR < 45 ml/min	25 mg empfohlen	25 mg empfohlen
Semaglutid	0,25–0,5 mg	möglich	möglich	nicht empfohlen
Vildagliptin	2 × 50 mg	1 × 50 mg bei GFR < 50 ml/min	1 × 50 mg empfohlen	1 × 50 mg empfohlen

## Fazit

Die Behandlung des Typ-2-Diabetes in Deutschland orientiert sich an der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und bildet zugleich die Grundlage des Disease-Management-Programms (DMP). Zentrale Elemente sind die partizipative Festlegung individueller Therapieziele sowie eine stufenweise medikamentöse Behandlung.

- Metformin bleibt die Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko.
- Kombinationstherapien mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Agonisten werden bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen, gestützt durch große RCT.
- HbA<sub>1c</sub>-Grenzwert: Ab einem Wert von ≥ 7,0 % orientieren sich die Empfehlungen an den Studiendaten.
- Hohes Risiko ohne Ereignis: Hier ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.
- Insulintherapie wird erst eingesetzt, wenn mit oralen und nicht insulinbasierten Kombinationen keine ausreichende Kontrolle erreicht wird.

- Nierenfunktion (eGFR): Ab  $< 60$  ml/min sind bei fast allen Antidiabetika Dosisanpassungen nötig; bei  $< 30$  ml/min stehen nur noch wenige Wirkstoffe zur Verfügung.

Damit rückt die Therapie des Typ-2-Diabetes zunehmend von einer reinen Blutzuckersenkung ab und berücksichtigt stärker kardiovaskuläre und renale Risiken sowie patientenindividuelle Faktoren.

#### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge

# Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie (DPN)

## Therapie der diabetischen Polyneuropathie: evidenzbasierte Optionen und klinische Entscheidungswege

Rittner, H.

Die diabetische Polyneuropathie (DPN) ist eine häufige, fortschreitende Komplikation des Diabetes mellitus, die durch periphere symmetrische Nervenschäden gekennzeichnet ist, die zu Sensibilitätsstörungen, Kribbeln und oft zu stark beeinträchtigenden neuropathischen Schmerzen typischerweise beginnend an den Füßen führen. Sie betrifft bis zu 50 % der Menschen mit langjährigem Diabetes und stellt aufgrund ihrer Auswirkungen auf Mobilität, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität und eines erhöhten Sturz- und Ulkusrisikos eine große Belastung dar.



© Adobe Stock | lumenb

Nach einer aktuellen internationalen Metaanalyse (1) sind folgende Therapien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen indiziert.

- Erstlinientherapien für neuropathische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie sind nach wie vor trizyklische Antidepressiva (TCA, am häufigsten Amitriptylin), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI, z. B. Duloxetin, Venlafaxin) und  $\alpha 2$ - $\delta$ -Liganden (Gabapentin, Pregabalin), wobei ihre mäßige Wirksamkeit durch Evidenz mit moderater Sicherheit gestützt wird (Number needed to treat [NNT]: TCAs  $\approx$  4,6; SNRIs  $\approx$  7,4;  $\alpha 2$ - $\delta$ -Liganden  $\approx$  8,9).
- Zu den Zweitlinienbehandlungen gehören nun topische Capsaicin-8 %-Pflaster, Capsaicin-Creme und Lidocain-5 %-Pflaster, die aufgrund ihres Sicherheitsprofils und ihrer Verträglichkeit insbesondere bei vulnerablen Patientinnen und Patienten oder selbigen unter Mehrfachmedikation speziell für lokalisierte periphere neuropathische Schmerzen empfohlen werden.
- Drittlinientherapien umfassen Botulinumtoxin A, repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS, zielen auf den primären motorischen Kortex) und Opioide (einschließlich Tramadol), die jedoch aufgrund begrenzter Evidenz, Zugänglichkeit, Kosten oder Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen und Missbrauchspotenzial für refraktäre Fälle reserviert sind.

## Literatur

- 1 Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, Andrade DC de, Baron R, Belton J et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2025; 24(5):413–28. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00068-7.

Tabelle 1: Therapie zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen

Therapieleitlinie	Optionen	Evidenz	Klinischer Einsatz
<b>First-Line</b>	trizyklische Antidepressiva (TCAs, am häufigsten Amitriptylin), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI, z. B. Duloxetin, Venlafaxin) und $\alpha 2$ - $\delta$ -Liganden (Gabapentin, Pregabalin)	mäßige Wirksamkeit; Evidenz mit moderater Sicherheit (NNT: TCAs $\approx$ 4,6, SNRIs $\approx$ 7,4, $\alpha 2$ - $\delta$ -Liganden $\approx$ 8,9)	Standardtherapie, erste Wahl bei generalisierten neuropathischen Schmerzen
<b>Second-Line</b>	topische Capsaicin-8 %-Pflaster, Capsaicin-Creme und Lidocain-5 %-Pflaster	gute Verträglichkeit, günstiges Sicherheitsprofil: besonders geeignet bei vulnerablen Patienten oder Polypharmazie	vor allem bei lokalisierten peripheren neuropathischen Schmerzen
<b>Third-Line</b>	Botulinumtoxin A, repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS, zielen auf den primären motorischen Kortex) und Opiode (einschließlich Tramadol)	begrenzte Evidenz, eingeschränkte Zugänglichkeit, Kostenfaktor: Risiko von Nebenwirkungen und Missbrauch	refraktäre Fälle mit unzureichendem Ansprechen auf Erst- und Zweitlinie

Die derzeit verfügbaren Therapien zeigen nur begrenzte Wirksamkeit – für einige Interventionen besteht weiterhin Unsicherheit. Direkte Vergleichsstudien belegen keine Überlegenheit einer bestimmten Medikamentenklasse gegenüber anderen. In der klinischen Entscheidungsfindung sollten daher Patientensicherheit, individuelle Präferenzen, Zugänglichkeit der Therapieoptionen und die gemeinsame Entscheidungsfindung im Vordergrund stehen. Ergänzend gewinnen nichtpharmakologische Verfahren wie psychologische Ansätze und Neuromodulation (z. B. rTMS) zunehmend an Bedeutung, können aber bislang nur in ausgewählten Fällen eingesetzt werden. Um ihren Stellenwert in der Routineversorgung zu klären, sind weitere große und methodisch hochwertige Studien erforderlich.

In Deutschland richtet sich die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie nach nationalen klinischen Praxisempfehlungen, vor allem denen **der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) (2) und der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (3)** (allerdings von 2011). Die Hauptpfeiler der symptomatischen Therapie entsprechen den oben genannten internationalen Standards. Die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie ist in der Regel multidisziplinär. Die Erstversorgung erfolgt durch Allgemeinmediziner und Diabetologen, die die Vorsorgeuntersuchungen, die Stoffwechselkontrolle und die Schmerzbehandlung koordinieren. Bei komplexeren Fällen – insbesondere bei ausgeprägten neuropathischen Schmerzen, motorischen Beeinträchtigungen oder Therapieresistenz – werden Neurologen und Schmerzspezialisten hinzugezogen. Rehabilitationsmedizin und Spezialkliniken (z. B. Schmiederkliniken, Universitätskliniken) bieten umfassende Programme an, darunter Physiotherapie, Ergotherapie und Bewegungstraining, um die Mobilität wiederherzustellen und langfristige Behinderungen zu reduzieren. Patientinnen und Patienten profitieren am meisten von einer koordinierten Versorgung, bei der alle Leistungserbringer zusammenarbeiten, um eine optimale Therapie, kontinuierliche Überwachung und aktive Patientenbeteiligung sicherzustellen.

2 Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. Diabetologie und Stoffwechsel 2021; 16(S 02):S336-S350. doi: 10.1055/a-1515-9168.

3 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage, Version 5; AWMF-Register-Nr.: nvl-001e; 2011. Verfügbar unter: <https://www.dm-neuropathie-versorgungsleitlinien.de>. doi: 10.6101/AZQ/000302.

## Therapieentscheidungen bei diabetischer Polyneuropathie: Abwägung von Wirksamkeit, Nebenwirkungsrisiko, Komorbiditäten und Patientenpräferenzen

Die Behandlungsentscheidungen berücksichtigen die Effektivität gemessen an der Number needed to treat, an der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten und anhand des Alters. In diesem Sinne haben TCAs und SNRIs oft die bessere Wirksamkeit, während  $\alpha 2$ - $\delta$ -Liganden besser verträglich sind. Insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten werden gerne aufgrund zentraler Nebenwirkungen wie Schwindel und erhöhter Sturzgefahr, lokale Therapien angewendet.

Wichtig ist, dass vergleichende Studien und direkte Vergleichsstudien keine allgemeine Überlegenheit einer bestimmten Klasse von Erstlinienmedikamenten zeigen, weshalb eine gemeinsame Entscheidungsfindung im Vordergrund steht. Im Rahmen dieser Entscheidungsfindung sollten die Wirksamkeit, das Nebenwirkungsrisiko, Begleiterkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenfunktion), sowie individuelle Präferenzen gegeneinander abgewogen werden.

## Fazit

Die diabetische Polyneuropathie ist eine häufige und belastende Komplikation des Diabetes, die in der Praxis vor allem durch neuropathische Schmerzen die Lebensqualität erheblich einschränkt. Erstlinientherapien wie trizyklische Antidepressiva, SNRIs und  $\alpha 2$ - $\delta$ -Liganden sind Standard, zeigen jedoch nur mäßige Wirksamkeit und müssen individuell nach Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten und Patientenpräferenzen ausgewählt werden. Topische Präparate wie Capsaicin- oder Lidocain-Pflaster bieten insbesondere bei älteren oder multimorbiden Patienten eine sichere Zweitlinienoption für lokalisierte Schmerzen. Drittlinientherapien wie Botulinumtoxin A, rTMS oder Opioide bleiben aufgrund begrenzter Evidenz und Nebenwirkungsrisiken refraktären Fällen vorbehalten. In Deutschland erfolgt die Versorgung multidisziplinär und leitlinienorientiert, wobei eine enge Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Diabetologen, Neurologen und Schmerzspezialisten entscheidend für eine optimale Therapie und Patientenbeteiligung ist.

## Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Heike Rittner



# Fluorid: EFSA-Neubewertung zur sicheren Aufnahmemenge und wesentliche Quellen für die individuelle Aufnahme

## Zusammenfassung

Der Artikel behandelt die Neubewertung von Fluorid durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA, 2025 (6)) und die ergänzende Analyse der Beratungskommission der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie. Fluorid wird über Trinkwasser, Lebensmittel, Zahnpflegemittel und fluoridiertes Haushaltssalz aufgenommen und trägt zur Kariesprophylaxe bei, kann jedoch bei übermäßiger Aufnahme Dentalfluorose und negative Effekte auf Knochen oder das zentrale Nervensystem verursachen.

Die EFSA identifizierte Trinkwasserkonzentrationen über 1,5 mg/L als kritischen Schwellenwert für Entwicklungsstörungen des ZNS und Dentalfluorose. Sichere Tagesaufnahmemengen wurden festgelegt: 1,0 mg für Kinder < 1 Jahr, 1,6 mg für Kinder 1–3 Jahre, 2,0 mg für Kinder 4–8 Jahre und 3,3 mg für Schwangere und Erwachsene. Die Exposition durch Lebensmittel, Wasser, Zahnpasta und fluoridiertes Salz wurde abgebildet; Tee erwies sich als besonders relevante Quelle mit stark variablen Fluoridgehalten.

Die Beratungskommission entwickelte Szenarien und ein Excel-basiertes Tool zur individuellen Berechnung der täglichen Fluoridaufnahme. Ergebnisse zeigen, dass schwarzer und grüner Tee sowie fluoridiertes Haushaltssalz die Gesamtaufnahme maßgeblich beeinflussen, während Kräutertees kaum dazu beitragen. Überschreitungen der Fluoridwerte sind möglich, insbesondere bei hohem Teekonsum und gleichzeitigem Gebrauch fluoridierten Salzes, jedoch nicht automatisch mit einem Risiko gleichzusetzen.

Die Kommission empfiehlt Schwangeren eine Reduktion des Konsums von schwarzem/grünem Tee, sowie die bestimmungsgemäße Anwendung von Zahnpasta und weist darauf hin, dass Fluorid kein essenzielles Element ist. Sie fordert eine verpflichtende Kennzeichnung des Fluoridgehalts bei Tees, analog zu fluoridiertem Speisesalz, um Transparenz und individuelle Steuerung der Aufnahme zu ermöglichen.

**Gundert-Remy, U.**

für die Mitglieder der Beratungskommission der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

## Allgemeine Einführung

Fluorid ( $F^-$ ) ist das Anion des Elements Fluor. In der Umwelt werden Fluoride, die Salze der Fluorwasserstoffsäure (HF), bei der Verwitterung fluoridhaltiger Gesteine ausgewaschen und gelangen so ins Grund- und Trinkwasser. Pflanzen nehmen Fluorid aus dem Boden auf und können es anreichern.

Über verschiedene Lebensmittel, inklusive Trinkwasser sowie Pflegeprodukte, wird Fluorid beim Menschen aufgenommen. Fluorid wird in Knochen und Zahnhartgewebe eingebaut. Es fördert die Remineralisation des Zahnschmelzes und wirkt somit Kariesbakterien entgegen.

Da ein typisches Mangelsyndrom nicht bekannt ist, wird Fluorid nicht als essentielles Element eingestuft. Die Aufnahme von Fluorid über die Nahrung wird daher nicht als zwingend notwendig angesehen.

## Fluoridierung von Trinkwasser

Angesichts der hohen Relevanz von Zahnkaries für die öffentliche Gesundheit haben verschiedene Länder eine Fluoridierung des Trinkwassers eingeführt und beibehalten. Gesundheitsbehörden sehen die Fluoridierung als eine wesentliche Strategie zur Kariesprophylaxe an. In einem neuen Cochrane-Review (1), das Studien ab 1975 einbezog, ergab sich, dass der positive Effekt einer Trinkwasserfluoridierung weniger ausgeprägt ist, als in einem Cochrane-Review von 2015 gezeigt, welches auf Studien von vor 1975 basierte.

## Dentalfluorose

Eine Fluoridzufuhr durch hohe Trinkwasserkonzentrationen, also einer systemischen Aufnahme von Fluorid, kann bis etwa zum 8. Lebensjahr Dentalfluorose auslösen. Bei einer Fluoridkonzentration in Trinkwasser von 1 mg/L haben 15 % (95 % CI 11–21 %) und bei 2 mg/L 31 % (96 % CI 23–40 %) der Kinder eine kosmetisch bedeutsame Zahnfluorose (1).

## Lokale Anwendung von Fluorid

Die kariespräventive Wirkung von Fluorid ist unstrittig, weshalb eine lokale Anwendung über Zahnpflegeprodukte und/oder Fluoridapplikation im Rahmen der zahnärztlichen Versorgung allgemein befürwortet wird (2). Diese vermeidet die systemische Exposition mit Fluorid.

## Fluorid, Knochendichte und Knochenfrakturen

Bereits 1990 berichteten Riggs et al. im New England Journal of Medicine, dass eine Dosis von 75 mg Natriumfluorid, entsprechend etwa 40 mg Fluorid, zwar die Knochendichte von spongiosen Knochen erhöht, jedoch diejenige von kortikalem Knochen vermindert und damit die Fragilität des Knochens mit der Folge von Frakturen erhöht (3). In einer Metaanalyse fanden Helte et al. eine Assoziation zwischen Trinkwasserkonzentrationen von mehr als 1,5 mg/L und Frakturen (4). Eine neue Metaanalyse bestätigt diesen Befund und weist Frauen im postmenopausalen Alter als Risikogruppe aus (5).

Allerdings ist wichtig zu wissen, dass die Trinkwasserkonzentrationen in Europa weit unterhalb von 1,5 mg/L liegen. Sofern das Trinkwasser nicht fluoridiert wird, was in Deutschland der Fall ist, beträgt die Konzentration im Trinkwasser etwa 0,3 mg/L. Insofern haben diese Befunde für die Situation in Deutschland keine Bedeutung.

## Welche Ergebnisse brachte die Neubewertung von Fluorid durch den wissenschaftlichen Ausschuss der Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit?

Die Neubewertung durch den wissenschaftlichen Ausschuss der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (6) erfolgte auf Veranlassung der Europäischen Kommission. Der aktualisierte Bewertungsbericht ersetzt die Bewertung der EFSA von 2013 und wurde Ende Juli 2025 veröffentlicht.

Die Bewertung wurde methodisch mittels eines systematischen Reviews vorgenommen. Die für diese Bewertung in Betracht gezogene Literatur fokussierte sich auf Effekte auf das zentrale Nervensystem, die Schilddrüse sowie auf die Knochengesundheit. Dabei wurden als Quellen sowohl Studien beim Menschen wie auch Tierversuche herangezogen.

## Literatur

- 1 Iheozor-Ejiofor Z, Walsh T, Lewis SR, Riley P, Boyers D, Clarkson JE et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. Cochrane Database Syst Rev 2024; 10(10):CD010856. doi: 10.1002/14651858.CD010856.pub3.
- 2 Bhat S, Marklund M, Henry ME, Appel LJ, Croft KD, Neal B et al. A Systematic Review of the Sources of Dietary Salt Around the World. Adv Nutr 2020; 11(3):677–86. doi: 10.1093/advances/nmz134.
- 3 Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322(12):802–9. doi: 10.1056/NEJM199003223221203.
- 4 Helte E, Donat Vargas C, Kippler M, Wolk A, Michaëlsson K, Åkesson A. Fluoride in Drinking Water, Diet, and Urine in Relation to Bone Mineral Density and Fracture Incidence in Postmenopausal Women. Environ Health Perspect 2021; 129(4):47005. doi: 10.1289/EHP7404.
- 5 Mazzoli R, Filippini T, Iamandii I, Pasquale L de, Veneri F, Birnbaum LS et al. The association of fluoride exposure with bone density and fracture risk: a dose-response meta-analysis. Environ Health 2025; 24(1):73. doi: 10.1186/s12940-025-01226-y.
- 6 Bennekou SH, Allende A, Bearth A, Casacuberta J, Castle L, Coja T et al. Updated consumer risk assessment of fluoride in food and drinking water including the contribution from other sources of oral exposure. EFSA J 2025; 23(7):e9478. doi: 10.2903/j.efsa.2025.9478.

Auch In-vitro-Studien zur Aufklärung potenzieller Wirkmechanismen wurden einbezogen. Skelett- und Dentalfluorose wurden, da sich die Sachlage in den letzten Jahren nicht geändert hat, nicht erneut bewertet.

### 1. Assoziation zwischen Fluoridaufnahme und ZNS-Entwicklung

Zur Bewertung dieses Effektes lagen epidemiologische Studien in Form von prospektiven Beobachtungsstudien sowie von Querschnittsstudien vor.

Die prospektiven Studien beim Menschen untersuchten die die Assoziation zwischen ZNS-Entwicklung, gemessen am IQ der Nachkommen, und Fluoridexposition während der Schwangerschaft, gemessen an der Fluoridkonzentration im Trinkwasser. Sie wurden als relevant und methodisch zuverlässig eingeschätzt. Insgesamt ergab sich aus den Ergebnissen dieser Studien keine eindeutige Schlussfolgerung; Studien mit negativen Effekten kamen vor, jedoch überwogen Studien ohne Nachweis eines Effekts. Allerdings lagen die Fluoridkonzentrationen im Trinkwasser in diesen Studien unterhalb von 1,5 mg/L und waren damit relativ niedrig (6-8).

Die Relevanz und methodische Zuverlässigkeit der in der Literatur gefundenen Querschnittsstudien wurden, dem Studientyp entsprechend, als moderat eingeschätzt. Diese Studien waren bei Schwangeren, deren Trinkwasser in dem meisten Fällen relativ hohe Konzentrationen von Fluorid (deutlich über 1,5 mg/L) aufwies, durchgeführt. Eine große Mehrheit dieser Studien berichtete über eine Assoziation zwischen den hohen Fluoridkonzentrationen im Trinkwasser und einem erniedrigten IQ bei den Nachkommen. Dieser Befund wurde relativ konsistent in Studien bei regional sehr unterschiedlichen Gruppen von Schwangeren gefunden, z. B. China und Mexiko. Daraus könnte man ableiten, dass bei einer Trinkwasserkonzentration über 1,5 mg/L eine Fluoridzufuhr während der Schwangerschaft und auch postnatal mit einer IQ-Verminderung bei den Nachkommen assoziiert ist.

Experimentelle Studien im Tier wiesen ungünstige Wirkungen auf das Verhalten auf. Sie traten beginnend bei 2,1 mg/kg Körpergewicht auf und waren bei 3,5 mg/kg Körpergewicht und darüber hinaus deutlich erkennbar. Aufgrund von Wissenslücken war es nicht möglich, die Konzentrationen anzugeben, die im Zielgewebe (hier: ZNS) vorlagen.

Aus den Befunden beim Menschen wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine Assoziation zwischen relativ hohen Expositionen gegenüber Fluorid, d. h. eine Konzentration über 1,5 mg/L im Trinkwasser, und ZNS-Entwicklungsstörungen besteht. Diese Schlussfolgerung wird durch die Befunde in den Tierversuchen unterstützt (6).

### 2. Assoziation zwischen Fluoridexposition und Schilddrüsenfunktion

Aus epidemiologischen Querschnittsstudien ergab sich der Hinweis, dass Bevölkerungen, die in Gebieten mit Fluoridkonzentrationen von höher als 1,5 mg/L leben, leicht erhöhte TSH-Konzentrationen aufweisen. Allerdings waren T3- und T4-Werte nicht entsprechend verändert, was zusammen mit der geringen Auslenkung des TSH-Wertes Zweifel an der klinischen Bedeutsamkeit der leicht erhöhten TSH-Konzentrationen aufwirft.

Studien am Tier und In-vitro-Studien ergaben keine Hinweise auf eine Störung der Schilddrüsenfunktion oder einen Hinweis für einen entsprechenden Wirkmechanismus (6).

7 Taher MK, Momoli F, Go J, Hagiwara S, Ramoju S, Hu X et al. Systematic review of epidemiological and toxicological evidence on health effects of fluoride in drinking water. *Crit Rev Toxicol* 2024; 54(1):2–34. doi: 10.1080/10408444.2023.2295338.

8 Taylor KW, Eftim SE, Sibrizzi CA, Blain RB, Magnuson K, Hartman PA et al. Fluoride Exposure and Children's IQ Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr* 2025; 179(3): 282–92. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.5542.

### 3. Assoziation zwischen Fluoridexposition und Knochengesundheit

Auch zu diesem Endpunkt hat sich das Gutachten des wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA geäußert und geschlussfolgert, dass ein Risiko für Knochenfrakturen bei Trinkwasserkonzentrationen unter 1,5 mg/L nicht zu befürchten seien (siehe auch oben) (6).

#### Wie wurde die Ableitung eines sicheren Expositionswertes vorgenommen?

Zwei Endpunkte wurden betrachtet. 1. Fluorideffekte auf die ZNS-Entwicklung und 2. Fluorose. Als die empfindlichste Subgruppe für Effekte auf das sich entwickelnde ZNS wurde das ungeborene Kind identifiziert und seine indirekte Exposition über die schwangere Mutter. Fluorose ist unzweifelhaft ein Endpunkt, der für Kinder unter 1 Jahr und für Kinder bis zu 8 Jahren zu beachten ist. Die Exposition, die Effekte in diesen Endpunkten verursacht, liegt deutlich unter der für die Knochengesundheit.

Ausgehend von dem Befund, dass in einer Reihe von Studien bei Kindern niedrigere IQ-Werte bei Trinkwasserkonzentrationen von über 1,5 mg/L beobachtet wurden, hat der Wissenschaftliche Ausschuss einen Wert von 1,5 mg/L Trinkwasserkonzentration als Startpunkt (reference point) ausgewählt. Quantitative Daten zum Zusammenhang vom Schwellenwert der Fluorose und der Trinkwasserkonzentration erlaubten eine mathematische Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung mit der Ermittlung einer Dosis, die einen Effekt von 5 % über dem Wert der Kontrollgruppe auslöst, bei einer Trinkwasserkonzentration von 1,4 mg/L als Referenzpunkt.

Der Wert für die sichere Aufnahme bei Betrachtung aller Quellen für die Exposition gegenüber Fluorid, den der wissenschaftliche Ausschuss festgelegt hat, orientierte sich an diesen beiden Werten, 1,4 mg/L für die Vermeidung der Fluorose und 1,5 mg/L für die Vermeidung von intellektuellen Defiziten.

Eine sichere Aufnahme aus allen Quellen für Kinder wurde mit 1,0 mg/Tag für Kinder unter einem Jahr, 1,6 mg/Tag für Kinder zwischen 1–3 Jahren und 2,0 mg/Tag für Kinder zwischen 4 und 8 Jahren festgelegt. Für Schwangere wurde eine sichere Tagesdosis von 3,3 mg/Tag festgelegt, die auch für Kinder älter als 8 Jahre und andere Erwachsene gelten soll (6).

#### Wie wurde die Fluorid-Exposition durch Lebensmittel und andere Expositionsquellen auf dem oralen Weg ermittelt?

Die Ermittlung der oralen Exposition über Lebensmittel und weitere Quellen erfolgte durch den wissenschaftlichen Ausschuss unter Rückgriff auf die amtlichen EFSA-Datensammlungen zu Fluoridgehalten und unter Verwendung der von EFSA standardmäßig eingesetzten Berechnungsverfahren. Der wissenschaftliche Ausschuss hat Daten, die die Exposition durch Zahnpflegemittel sowie durch fluoridiertes Haushaltssalz beschreiben, aus der Literatur entnommen. Die zusammenfassende (aggregierte) Exposition berücksichtigte die Fluoridexposition durch wesentliche Quellen (Lebensmittel, Trinkwasser, fluoridiertes Haushaltssalz und Zahnpflegemittel). Hinsichtlich der Zahnpflegemittel wurde angenommen, dass Kinder bis 8 Jahre 100 % der Mittel verschlucken, ältere Kinder und Erwachsene nur 10 %. Die Aufnahme durch Trinkwasser wurde berechnet mit Hilfe der Daten der aktuellen Trinkwasserkonzentration in den Ländern der Europäischen Union, wobei nicht unterschieden wurde zwischen Ländern mit Trinkwasserfluoridierung und solchen ohne. Mehr als 89 % der der EFSA mitgeteilten Wasserproben hatten einen Fluoridgehalt von weniger als 0,3 mg/L.

Die Ergebnisse wurden als Verteilungen (Mittelwert und 96<sup>th</sup> Perzentil) in altersaufgeteilten Gruppen der Bevölkerung dargestellt (6).

### Was ergab sich aus dem Vergleich zwischen Exposition auf oralem Weg und der sicheren Dosis?

Das Ergebnis des Vergleichs zwischen Expositionsmenge auf oralem Wege und dem sicheren Expositionswert von 3,3 mg pro Tag zeigte, dass für Erwachsene die sichere tägliche Aufnahmemenge nur dann überschritten wird, wenn hohe Mengen von Trinkwasser, Lebensmitteln, fluoridiertes Küchensalz und Zahnpflegemittel von einer Person aufgenommen werden. Eine solche Überschreitung der sicheren Aufnahmemenge bei einer schwangeren Frau kann ein mögliches erhöhtes Risiko auf die ZNS-Entwicklung des ungeborenen Kindes zur Folge haben.

Der wissenschaftliche Ausschuss hat geschlussfolgert, dass die Verwendung lokaler fluoridierter Zahnpflegemittel kein Risiko für eine negative Beeinflussung der ZNS-Entwicklung darstellt, sofern diese nicht verschluckt werden (6).

Die von EFSA als sicher eingestufte Aufnahmemenge von 3,3 mg pro Tag ist sehr nahe an der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (9) von 3,0 mg pro Tag für Frauen sowie 3,5 mg pro Tag für Männer.

9 Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte Fluorid. Stand: 2022. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fluorid/>.

### Wie steht es mit der Berechnung individueller Fluoridaufnahme?

Die Berechnungen der Expositionen in den verschiedenen Altersgruppen durch den wissenschaftlichen Ausschuss der EFSA ermitteln eine Verteilung in den nach Alter gebildeten Gruppen in der Bevölkerung und daraus abgeleitete bevölkerungsbezogene statistische Kennzahlen. Diese Angaben sind für mögliche erforderliche regulatorische Maßnahmen relevant, die bevölkerungsbezogen sind (z. B. Grenzwerte für Fluorid im Trinkwasser).

Für eine einzelne Person ist es aus den Angaben der EFSA nicht möglich zu ermitteln, wo die individuelle Exposition innerhalb der Verteilung lokalisiert ist, ob diese Exposition eher dem mittleren Wert entspricht oder sehr niedrigen oder sehr hohen Expositionen.

### Was ist der Beitrag der Beratungskommission der deutschen Gesellschaft für Toxikologie? Die individuelle Betrachtung der Exposition

Das Ziel der Arbeit der Beratungskommission (BK) war es, einer Person zu erlauben, ihre eigene tägliche Fluoridaufnahme zu ermitteln und, sofern erhöht, zu erkennen, auf welchen Faktoren dies beruht. Durch Vermeidung und Verringerung der Fluoridaufnahme kann die tägliche Fluoridaufnahme unter den Wert der sicheren Aufnahme von 3,3 mg/Tag gebracht werden. Die BK hat in verschiedenen Szenarien, den realistischen Fallbeispielen entsprechend, durchgerechnet, welche Gesamtaufnahme (orale Exposition) sich aus diesen Szenarien ergibt. Zusätzlich wurde ein Excel-basierter Rechner entwickelt, der durch Auswählen individueller Aufnahmemengen von z. B. Fluorid-haltigem Haushaltssalz, schwarzem oder grünem Tee, den wichtigen Quellen für die Fluoridaufnahme, erlaubt, die tägliche Gesamtaufnahme zu berechnen. Eine ausführliche Darstellung wurde von Sonnenburg et al. 2025 (10) veröffentlicht. Bereits hier sollte hervorgehoben werden, dass nicht jede Überschreitung des sicheren Wertes ein tatsächliches Risiko bedeutet, sondern dass der sichere Wert orientierend zu verstehen ist.

10 Sonnenburg A, Batke M, Damm G, Foth H, Freyberger A, Hengstler JG et al. Fluoride intake during pregnancy: calculation of realistic exposure scenarios for individual risk assessment. Arch Toxicol 2025; 99(12):4931–40. doi: 10.1007/s00204-025-04143-8.



Entsprechend der Analyse des Gutachtens des wissenschaftlichen Ausschusses wurden zunächst Lebensmittel, fluoridiertes Haushaltssalz, Wasser und Zahnpflegemittel als die wichtigsten Quellen der täglichen Fluoridzufuhr betrachtet.

Zur Aufstellung der Szenarien und zur Entwicklung des Tools wurden Daten zu den wichtigsten Fluoridaufnahmequellen zusammengestellt, z. T. aus den Angaben in der Neubewertung von Fluorid des wissenschaftlichen Ausschusses, z. T. basierend auf eigenen Recherchen in der Literatur.

Bei Literaturrecherchen stellte sich heraus, dass schwarzer Tee sowie grüner Tee hohe Konzentrationen an Fluorid enthalten können, abhängig vom Fluoridgehalt des Grundwassers in dem Anbaugebiet, dessen Gehalt von dem Gehalt an Fluorid im Gestein des Bodens abhängt. Daher wurde auch schwarzer bzw. grüner Tee in die Berechnung der täglichen Fluoridaufnahme einbezogen, insbesondere, da dieser Faktor individuell zu steuern ist.

Anders als der wissenschaftliche Ausschuss der EFSA, der die Aufnahme aus Tee mittels des Gehalts von Schwarztee in trockener Form, multipliziert mit einem Faktor ermittelt hat, hat die Beratungskommission Daten aus der Literatur zum Gehalt von aufgebrühten Tees und zur Trinkmenge von Tee für die Ermittlung individueller Exposition verwendet. In der Literatur fanden sich hierzu 268 Angaben zum Gehalt aufgebrühten schwarzen und grünen Tees verschiedenster Herkunft. Für Kräutertees, deren Fluoridgehalt niedrig ist, bedingt durch die Anbaugebiete in fluoridarmen Böden, wurden neun Angaben in einer Literaturquelle gefunden (Tabelle 1). Angaben zur Trinkmenge von Tee wurden für die Allgemeinbevölkerung aus dem Vereinigten Königreich (Median 480 mL bis 1230 mL als 75 Perzentile täglich) sowie für Schwangere aus Dänemark (zwischen 250 mL im Monat bis 250 mL täglich) gefunden, wobei 150 mL einer kleinen Tasse Tee nach ISO-Norm entspricht (2). Diese Daten weisen eine enorme individuelle Spannweite auf und damit eine sehr variable Fluoridexposition.

Besonders betrachtet wurde auch die Aufnahme von fluoridiertem Speisesalz. Daten zum Salzverzehr in der deutschen Bevölkerung, insbesondere auch zum Verzehr bei Frauen im reproduktiven Alter (18–49) wurden einem Bericht des Robert Koch-Instituts entnommen (11). Die Spanne zwischen 5 % und 86 % des Verzehrs von fluoridiertem Haushaltssalz ergab sich aus weltweit publizierten Untersuchungen was ebenfalls ein Hinweis auf eine große individuelle Spannweite darstellt.

**Tabelle 1: Konzentration von Fluorid in aufgebrühtem Tee**

Tee gekauft in	Konzentration (mg/L)	Literatur
<b>Schwarzer und grüner Tee</b>		
Polen	3,8 – 4,0	Jakubczyk et al. 2022 (12)
Dänemark	0,3 – 4,5	Krishnankutty et al. 2022 (13)
Slovenien	0,6 – 4,7	Pavlovič et al. 2023 (14)
UK	1,0 – 11,1	Ruxton and Bond 2015 (15)
Polen	0,8 – 6,0	Szmagara et al. 2022 (16)
Irland	1,6 – 6,1	Waugh et al. 2016 (17)
<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>3,13 ± 1,88</b>	
<b>Kräutertee</b>		
Polen	0,04 – 0,09	Szmagara et al. 2022 (16)
<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>0,056 ± 0,0018</b>	

- 11 Klenow S, Mensink GBM. Sodium intake in Germany. *J Health Monit* 2016; 1(2): 29–33. doi: 10.17886/RKI-GBE-2016-041.
- 12 Jakubczyk K, Ligenza A, Gutowska I, Janda-Milczarek K. Fluoride Content of Matcha Tea Depending on Leaf Harvest Time and Brewing Conditions. *Nutrients* 2022; 14(12). doi: 10.3390/nu14122550.
- 13 Krishnankutty N, Storgaard Jensen T, Kjær J, Jørgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public-health risks from tea drinking: Fluoride exposure. *Scand J Public Health* 2022; 50(3):355–61. doi: 10.1177/1403494821990284.
- 14 Pavlovič A, Tavčar G, Ponikvar-Svet M. Fluoride and Aluminium in Tea (*Camellia sinensis* L.)-Tea Quality Indicators and Risk Factors for Consumers. *Molecules* 2023; 28(17). doi: 10.3390/molecules28176396.
- 15 Ruxton CHS, Bond TJ. Fluoride content of retail tea bags and estimates of daily fluoride consumption from typical tea drinking in UK adults and children. *Nutrition Bulletin* 2015; 40(4):268–78. doi: 10.1111/nbu.12171.
- 16 Szmagara A, Krzyszcak A, Stefaniak EA. Determination of fluoride content in teas and herbal products popular in Poland. *J Environ Health Sci Eng* 2022; 20(2):717–27. doi: 10.1007/s40201-022-00811-4.
- 17 Waugh DT, Potter W, Limeback H, Godfrey M. Risk Assessment of Fluoride Intake from Tea in the Republic of Ireland and its Implications for Public Health and Water Fluoridation. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(3). doi: 10.3390/ijerph13030259.

In die Erstellung der Szenarien und in den Rechner wurden folgende Faktoren eingespeist: Lebensmittel, Zahnpasta, Wasser, fluoridiertes Haushaltssalz, schwarzer/grüner Tee, Kräutertee (Tabelle 2).

Nicht alle Faktoren sind durch individuelles Verbrauchsverhalten zu modifizieren. Die BK hat sich daher beschränkt, nur die Faktoren für die Szenarien zu variieren, die durch individuelles Verhalten beeinflussbar sind, und im Rechner eine individuelle Auswahl anzugeben:

- a) tägliche Aufnahme von Haushaltssalz und Prozentsatz zu dem fluoridiertes Haushaltssalz aufgenommen wird
- b) tägliche Trinkmenge von schwarzem oder grünem Tee unter Zugrundelegung des Medians der Konzentration ermittelt aus den 268 Daten in der Literatur
- c) tägliche Trinkmenge von Kräutertee, unter Zugrundelegung des Medians der Konzentration ermittelt aus den neun Daten der Literatur
- d) tägliche Trinkmenge von Wasser

Die Aufnahme aus sonstigen Lebensmitteln und aus Zahnpasta wurden mangels Zugangs zu den Gehaltsdaten, die bei der Neubewertung verwendet wurden, sowie personenbezogener Nutzungsdaten als fester Wert, den Angaben in der Neubewertung, dem Mittelwert entsprechend, angesetzt. Ebenso wurde die mittlere Trinkwasserkonzentration aus der Neubewertung übernommen.

Die verwendeten Werte und Quellen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Einige der Szenarien sollen hier exemplarisch dargestellt werden:

### **Szenario 1 mit Variationen von Salzzufuhr und Wassertrinkmenge**

Schwarzer/grüner Tee: 1 bis 2 Tassen.

Salzzufuhr: 6,4 g pro Tag, entsprechend der 25. Perzentile des Salzverzehrs in der Gruppe der Frauen im reproduktiven Alter; Angaben nach RKI); variabler Prozentsatz von Salzverzehr als Haushaltssalz (5 %, 25 % und 50 %), variabler Prozentsatz von fluoridiertem Haushaltssalz (0 %, 50 % und 100 %); variable Trinkmenge von Wasser: 1, 1,5 und 2 L pro Tag.

Bei diesen Szenarien, bei denen die Trinkmenge des schwarzen/grünen Tees nur 1 Tasse beträgt, bleibt die kumulative Exposition unterhalb des sicheren Wertes mit der Ausnahme, in der das Szenarium eine Haushaltssalzzufuhr von 50 % der Gesamtsalzzufuhr, und des Prozentsatzes von 100 % fluoridiertem Haushaltssalz sowie einer Wassertrinkmenge von 2 L pro Tag enthält. Konsum von über zwei Tassen schwarzen/grünen Tees bringt in fast allen Szenarien, mit der Ausnahme von fehlender Aufnahme fluoridierten Haushaltssalzes, die Gesamtfluoridzufuhr über den sicheren Wert.

### **Szenario 2**

Salzzufuhr: 8,9 g pro Tag (entsprechend der 50. Perzentile des Salzverzehrs in der Gruppe der Frauen im reproduktiven Alter; Angaben nach RKI), variabler Prozentsatz von Salzverzehr als Haushaltssalz (25 % und 50 %), Prozentsatz von Haushaltssalz 50 %, davon 100 % fluoridiert; variable Trinkmenge von Wasser: 1, 1,5 und 2 L pro Tag.

In diesen Szenarien wird der sichere Wert für jegliches Trinken von schwarzem/grünem Tee und jegliche Trinkmenge von Wasser überschritten.

Tabelle 2: Quellen der Fluoridzufuhr, benutzte Werte, Literaturquellen für die Werte

Quelle	Höhe des Verzehrs	Wert	Einheit	Literaturquelle und Bemerkungen
Lebensmittel		1,17	mg/d	Angaben in EFSA Scientific Committee 2025 (6)
Zahnpasta		0,3	mg/d	Angaben in EFSA Scientific Committee 2025 (6) Wert berechnet für verschluckte Zahnpasta (0,2 g) mit einer Fluoridkonzentration von 1500 mg/kg
Wasser		0,231	mg/L	Angaben in EFSA Scientific Committee 2025 (6) Medianwert für Trinkwasser aus der Leitung und in Flaschen
Wasser		1	L/d	Angaben in EFSA Scientific Committee 2025 (6) Ausgewählt aus der Übersicht der Wassertrinkmenge am Tag in verschiedenen europäischen Ländern
		1,5		
		2		
Fluoridiertes Haushaltssalz	Gehalt	0,31	mg/g	GMBI 2014
	Gesamtsalzverzehr bei Frauen in gebärfähigem Alter (18–49 Jahre)		g/d	Klenow and Mensink 2016 (11); Johner et al. 2015 (18) Angaben für Deutschland
	25 <sup>th</sup> Perzentile	6,4		
	Median	8,9		
	75 <sup>th</sup> Perzentile	11,8		
	Verzehr von Haushaltssalz in Prozent des Gesamtverzehrs	5	%	Bhat et al. 2020 (2) Haushaltssalz bezeichnet das Salz, das im Privathaushalt zum Salzen von Speisen verwendet wird. Ausschließlich dieses Salz darf als fluoridiertes Salz zum Verkauf angeboten werden. Gesalzene Lebensmittel und zum Verzehr angebotenes Essen darf kein fluoridiertes Salz enthalten.
		25		
		50		
	Prozentsatz des fluoridierten Salzes	0	%	Szenario 1: Kein fluoridiertes Salz wird benutzt. Szenario 2: Fluoridiertes Haushaltssalz wird zu 50 % benutzt. Szenario 3: ausschließlich fluoirdiertes Salz wird zu Hause benutzt und Essen außer Haus findet nicht statt.
		50		
		100		
Schwarzer/Grüner Tee		3,13	mg/L	siehe Tabelle 1
Früchtetee		0,056	mg/L	
Tee	0,5 Tasse	75	mL	Krishnankutty et al. 2022 (13); Ruxton and Bond 2015 (15); ISO 3103:2019 (19)
	1 Tasse	150		
	2 Tassen	300		
	4 Tassen	600		
	8 Tassen	1200		

**Szenario 3**

Salzzufuhr: 8,9 g pro Tag, davon Haushaltssalz 25 %, davon 100 % fluoridiert alternativ davon Haushaltssalz 50 % und 50 % fluoridiert.

2 Tassen schwarzer/grüner Tee.

Für diese Szenarien wird bei jeder Wassertrinkmenge der sichere Wert überschritten.

**Szenario 4 a, b, c**

a) Salzzufuhr 11,8 g pro Tag (entsprechend der 75. Perzentile des Salzverzehrs in der Gruppe der Frauen im reproduktiven Alter, Angaben nach RKI), davon 50 % Haushaltssalz, 100 % fluoridiert, eine Tasse schwarzer/grüner Tee.

b) Salzzufuhr 11,8 g pro Tag, 25 % davon Haushaltssalz, 100 % fluoridiert, zwei Tassen schwarzer/grüner Tee.

18 Johner SA, Thamm M, Schmitz R, Remer T. Current daily salt intake in Germany: biomarker-based analysis of the representative DEGS study. Eur J Nutr 2015; 54(7):1109–15. doi: 10.1007/s00394-014-0787-8.

19 Tea – Preparation of liquor for use in sensory tests. ISO 3103:2019. Verfügbar unter: <https://www.iso.org/standard/73224.html>.

c) Salzzufuhr 11,6 g pro Tag, davon 50 % Haushaltssalz, 50 % fluoridiert, zwei Tassen schwarzer/grüner Tee.

Für alle drei Szenarien wird selbst bei der geringsten angenommenen Trinkmenge von 1 L Wasser pro Tag der sichere Wert überschritten.

#### **Szenarien 5 für Personen, die keinen schwarzen/grünen Tee trinken**

Für diese Personen ist die tägliche Menge an Salz, die verzehrt wird, dafür ausschlaggebend, ob die Fluoridaufnahme unterhalb des sicheren Wertes bleibt. Mit der Ausnahme des Szenarios, in dem die tägliche Menge Salz 11,6 g beträgt, von der 50 % als Haushaltssalz aufgenommen wird, das zu 100 % fluoridiert wird, bleiben alle Szenarien unterhalb des sicheren Wertes.

#### **Szenarien 6 für Personen, die kein fluoridiertes Salz verwenden**

Die Fluoridaufnahme wird wesentlich durch die Anzahl der Tassen an schwarzem/grünem Tee bestimmt, die täglich getrunken wird. Bis zu drei Tassen lassen die Fluoridzufuhr noch nicht über den sicheren Wert steigen, unabhängig von der sonstigen Aufnahme. Dies unterstreicht die Bedeutung des Konsums von schwarzem/grünem Tee für die Gesamtzufuhr an Fluorid.

#### **Szenario 7 für Personen, die weder schwarzen/grünen Tee trinken noch fluoridiertes Haushaltssalz verwenden**

In diesem Szenario wird lediglich die tägliche Trinkmenge von Wasser zwischen 1, 1,5 und 2 L variiert. Die Fluoridaufnahme über die Nahrung und über Zahnpasta bleibt konstant. Ohne Fluorid aus fluoridiertem Haushaltssalz und schwarzem/grünem Tee bleibt die tägliche Zufuhr von Fluorid mit 1,7 mg pro Tag für 1 L, 1,83 mg pro Tag für 1,5 L und 1,93 mg pro Tag für 2 L Trinkmenge von Wasser unterhalb des sicheren Wertes von 3,3 mg pro Tag.

Die in der Veröffentlichung durchgerechneten Szenarien zeigen, dass schwarzer und grüner Tee, wegen der hohen Fluoridgehalte die tägliche Fluoridaufnahme wesentlich beeinflussen. Ebenso trägt die Aufnahme fluoridierten Haushaltssalzes stark zur Gesamtaufnahme bei. Kräutertees können in großen Mengen getrunken werden, ohne die Fluoridaufnahme wesentlich zu erhöhen. Schwangeren empfiehlt die BK daher, eine Verringerung des Konsums von schwarzem/grünem Tee in Betracht zu ziehen. Zahnpasta sollte bestimmungsgemäß verwendet werden (erbsengroße Menge, nicht schlucken). Im Hinblick auf fluoridiertes Haushaltssalz ist anzumerken, dass Fluorid kein essentielles Element darstellt. Insofern ist die Verwendung von fluoridiertem Haushaltssalz nicht erforderlich. Die Prophylaxe von Karies wird durch die lokale Anwendung fluoridierter Zahnpasta allgemein befürwortet.

Die BK merkt jedoch auch an, dass nicht jede Überschreitung der von EFSA vorgeschlagenen Aufnahmemenge von 3,3 mg täglich, die im Übrigen mit der Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Ernährung (9) für eine adäquate Zufuhr von Fluorid von 2,9–3,5 mg am Tag nahezu übereinstimmt, mit einem Risiko gleichzusetzen ist.

Für fluoridiertes Speisesalz ist der Fluoridgehalt limitiert (in Deutschland maximal 31 mg/100 g) und auf der Verpackung anzugeben, während für schwarzen oder grünen Tee diese Pflicht nicht besteht, obwohl beide stark zur Fluoridaufnahme beitragen können und ihre Gehalte in Untersuchungen zum Teil sehr hoch sind. Die BK befürwortet daher

ähnlich wie für fluoridiertes Speisesalz die Angabe des Gehalts für diese Teesorten, um die Transparenz zu erhöhen und insbesondere gefährdeten Personengruppen wie Schwangeren eine gezieltere Produktauswahl zu ermöglichen.

Insgesamt kann gesagt werden, dass eine Fluorzufuhr über Speisesalz keine Notwendigkeit darstellt; wenn diese Zufuhr wegfällt, kann die tägliche Menge an schwarzem/grünen Tee besser gesteuert werden, wenn der enthaltene Fluoridgehalt ausgewiesen wird.

#### Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy  
für die Mitglieder der Beratungskommission  
der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

#### **Mitglieder der Beratungskommission der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie:**

Monika Batke, Georg Damm, Heidi Foth,  
Alexius Freyberger, Ursula Gundert-Remy, Jan Hengstler,  
Aswin Mangerich, Falko Partosch, Thomas Schupp,  
Anna Sonnenburg, Klaus-Michael Wollin, Jochen Vom Brocke

# Unpublizierte Daten aus klinischen Studien zu Arzneimitteln

**Im AMNOG-Verfahren müssen Hersteller per Gesetz ein umfangreiches Dossier vorlegen, das alle relevanten Studiendaten enthält. Oft bieten die AMNOG-Bewertungen des IQWiG deshalb mehr Informationen als wissenschaftliche Fachzeitschriften.**

Rüdig, C.  
Kranz, P.  
Flintrop, J.  
Kaiser, T.

Randomisierte klinische Studien (RCT) sind der Goldstandard in der medizinischen Forschung. Ihre Ergebnisse werden hauptsächlich in hochrangigen Fachzeitschriften veröffentlicht, die in der medizinischen Gemeinschaft große Beachtung finden. Bei der Darstellung medizinischer Erkenntnisse stützen sich Fachleute oft ausschließlich auf diese Publikationen. Andere Quellen wie Berichte der Europäischen Zulassungsbehörde und Einträge in Studienregistern liefern ebenfalls Daten aus klinischen Studien, werden aber seltener genutzt. Allerdings fehlen in diesen Quellen oft relevante Ergebnisse und Informationen zur Studienmethodik. In der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) stehen diese Informationen hingegen zur Verfügung. Sie werden in den Bewertungen und dem öffentlichen Teil des Herstellerdossiers veröffentlicht.

Zwei Beispiele verdeutlichen die Problematik:

- **Unpublizierte Daten:** In einer Publikation zur maßgeblichen Studie für die Zulassung von Linagliptin bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abbildung 1) berichteten die Autoren, dass unter Linagliptin in einer ausgewählten Patientengruppe signifikant weniger Schlaganfälle auftraten als unter der Vergleichstherapie Glimepirid. Erst ein Blick in den Studienbericht im Rahmen des AMNOG-Verfahrens zeigte, dass dieser vermeintliche Vorteil von Linagliptin gegenüber Glimepirid auf unterschiedliche Therapiestrategien in den beiden Studienarmen zurückzuführen war: In der ersten Studienphase sollten in der Glimepirid-Gruppe die Blutzuckerwerte rasch in den normnahen Bereich abgesenkt werden. Dies führte vermehrt zu Unterzuckerungen und in der Folge zu Schlaganfällen. In der Linagliptin-Gruppe erfolgte die Therapie ohne festgelegten Blutzuckerzielwert, hier kam es nicht zu Hypoglykämien und somit auch nicht zu gehäuften Schlaganfällen. Die zunächst selektive Veröffentlichung der Studienergebnisse zu Linagliptin ist ein gutes Beispiel für einen Reporting Bias.
- **Ungenutzte Daten:** Regorafenib wurde im Rahmen des AMNOG-Verfahrens in der Indikation Kolorektalkarzinom bewertet (siehe Abbildung 2). Die Studiendaten zeigten einen Überlebensvorteil unter Regorafenib, aber auch schwere Nebenwirkungen. Wie es den Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Regorafenib ging, blieb zunächst unklar, weil die Auswertungen des Herstellers nicht interpretierbar waren. Erst in einer zweiten Bewertung konnten die Auswertungen der erhobenen Daten zur patientenberichteten Symptomatik und zur Lebensqualität sinnvoll analysiert werden. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten unter Regorafenib ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich schlechter einschätzten als die Vergleichsgruppe. Die deutlich schlechtere Lebensqualität stellt den Zusatznutzen von Regorafenib insgesamt infrage.



### Beispiel für fehlende Informationen in Zeitschriftenpublikationen: Linagliptin

Linagliptin wurde 2011 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen und in Folgenden im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG bewertet. Das dem IQWiG vorgelegte Dossier des Herstellers enthielt Daten für einen Vergleich von Linagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, und zwar für die Zweifachtherapie Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (Studie 1218.20). In der Publikation zur Studie (Gallwitz B et al. Lancet 2012; 380: 475–83) wurde berichtet, dass unter Linagliptin signifikant weniger nicht tödliche Schlaganfälle aufgetreten waren als unter der Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff. Die aufgetretenen Schlaganfälle wurden nicht mit Hypoglykämien in Verbindung gebracht. Für die Bewertung im Rahmen des AMNOG lag der Studienbericht vor. Die Daten hieraus zeigten eine zeitliche Übereinstimmung zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und Schlaganfällen: Diese traten unter Glimepirid insbesondere in der Anfangsphase der Studie auf, wo Glimepirid forciert titriert wurde, und in der Folge der HbA1c-Wert erheblich niedriger war als im Linagliptin-Arm. Auffällig war, dass in der Publikation eine Auswertung der HbA1c-Werte der der Population derjenigen Patientinnen und Patienten, die bis zum Ende der Studie teilgenommen hatten (Completer Set), dargestellt wurde. Der Unterschied im HbA1c zwischen den Behandlungsarmen war hier weniger stark ausgeprägt als in der gesamten Studienpopulation (Full Analysis Set) und suggerierte damit keine Verbindung zwischen Hypoglykämien und Schlaganfällen. In der gesamten Studienpopulation hingegen zeigte der zeitliche Verlauf des HbA1c insbesondere in der Anfangsphase der Studie deutlich geringere Werte in der Glimepirid-Gruppe als in der Linagliptin-Gruppe. Die unübliche forcierte Anwendung von Glimepirid in der Studie führte zu einem verzerrten Bild der Vergleichstherapie, nämlich zu sehr niedrigen HbA1c-Werten und zeitlich korrespondierenden Schlaganfällen.

Abbildung 1: Beispiel Linagliptin

### Beispiel für ungenutzte Daten in einer Leitlinie: Regorafenib

Regorafenib wurde 2013 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms erstmals zugelassen. Die erste Bewertung im Rahmen des AMNOG stützte sich auf die CORRECT-Studie und zeigte bei schweren unerwünschten Ereignissen einen statistisch signifikanten Nachteil von Regorafenib. Gleichzeitig lag ein Vorteil beim Endpunkt Gesamtmortalität vor. Daten zur Symptomatik (erhoben als patientenberichtete Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren nicht geeignet. Erst im Stellungnahmeverfahren der zweiten Bewertung nach Befristung des G-BA-Beschlusses lagen genügend Daten vor, um eine eigene Berechnung der Effekte vorzunehmen. Die Analysen des Herstellers waren nicht adäquat. Nun zeigte sich für Regorafenib neben dem Vorteil beim Gesamtüberleben und dem erheblichen Nachteil bei schweren unerwünschten Ereignissen zusätzlich ein Nachteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das stellt den Zusatznutzen von Regorafenib insgesamt infrage. Diese Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem AMNOG-Verfahren fanden 2017 keinen Eingang in die Leitlinie zum Kolorektalkarzinom. Damit findet diese Information bislang keine Berücksichtigung bei der Behandlung der Betroffenen. Die Leitlinie wurde bisher nicht aktualisiert, befindet sich nun aber in der Überarbeitung.

Abbildung 2: Beispiel Regorafenib

Die Beispiele zeigen: Informierte Entscheidungen zu Therapien, sei es durch Ärztinnen und Ärzte, Patientinnen und Patienten oder kostentragende Institutionen, können nur auf der Basis vollständiger Daten gemacht werden. Stehen nur unvollständige Daten zur Verfügung, wie im Beispiel Linagliptin aufgrund von selektiver Publikation oder im Beispiel Regorafenib aufgrund der Nichtnutzung von verfügbaren Informationen, besteht das Risiko von Fehlentscheidungen zum Nachteil der Patientinnen und Patienten. Informationsquellen, wie Patientenleitlinien oder Gesundheitsinformationen, die sich auf Behandlungsleitlinien stützen, können Patientinnen und Patienten nur eingeschränkte Informationen bieten, wenn die Behandlungsleitlinien öffentlich verfügbare Daten nicht berücksichtigen.

### Systematische Untersuchung des Informationsgehalts öffentlich verfügbarer Quellen zu Studiendaten

Um die Ergebnisse einer Studie richtig zu interpretieren, braucht es Informationen zur geplanten und tatsächlichen Durchführung der Studien. Diese stehen in den Studienberichten, die die Hersteller allerdings selten veröffentlichen. Wichtige Angaben sind detaillierte Studienbeschreibungen, geplante und tatsächliche Nachbeobachtungszeiten, Bewertungen möglicher Verzerrungen, Folgetherapien in onkologischen Studien, Übertragbarkeit der Ergebnisse, kritische Evaluationen des Komparators sowie Ergebnisse zu in der Versorgung relevanten Teilpopulationen. Teilweise tauchen solche Informationen inzwischen in Anhängen zu Publikationen auf, dies ist aber noch nicht durchgängig der Fall. Im AMNOG-Verfahren sind diese Informationen hingegen verfügbar und werden in den Bewertungen und dem öffentlichen Teil des Herstellerdossiers veröffentlicht.

Das IQWiG hat systematisch untersucht, wie wissenschaftliche Publikationen, Zulassungsberichte und Studienregister (zusammengefasst als Non-AMNOG) im Vergleich zu AMNOG-Bewertungen informieren. Es prüfte, wie umfassend Methodik und Ergebnisse zu relevanten Endpunkten in Non-AMNOG-Quellen im Vergleich zu den AMNOG-Dossiers berichtet werden (1). Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

Die systematische Untersuchung zeigte, dass Non-AMNOG-Unterlagen deutlich weniger Informationen enthalten als die Bewertungen und Dossiers im AMNOG-Verfahren. Dies betrifft sowohl die Studienmethodik als auch die Ergebnisse von Endpunkten. Dabei werden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und insbesondere zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in öffentlich zugänglichen Quellen kaum dargestellt, selbst wenn sie in Studien erhoben wurden (1, 2).

### Reporting Bias

Reporting Bias entsteht, wenn Studiendaten unvollständig veröffentlicht werden und dadurch ein verzerrtes Bild der Ergebnisse oder des untersuchten Wirkstoffs entsteht. Der Oberbegriff umfasst zwei unterschiedliche Sachverhalte:

- Publikationsbias bezeichnet die Tatsache, dass zu Studien gar keine Publikationen erstellt werden, und dies eher Studien mit „negativem“ Ausgang betrifft.
- Outcome Reporting Bias bezeichnet die Tatsache, dass es zwar eine oder mehrere Publikationen zu einer Studie gibt, diese aber nur unvollständige Informationen ent-

### Literatur

- 1 Köhler M, Haag S, Biester K et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015; 350: h796. doi: 10.1136/bmj.h796.
- 2 Wieseler B, Wolfram N, McGauran N et al. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *PLoS Med* 2013; 10(10):e1001526. doi: 10.1371/journal.pmed.1001526.

halten. Dies kann zum einen vermeintlich weniger relevante oder wiederum „negative“ Ergebnisse betreffen (z.B. zur Lebensqualität), es kann sich aber auch um nachträglich angepasste Auswertungen handeln, aus denen sich dann ein vermeintlich „positives“ Ergebnis ergibt.

Wie oben beschrieben, kann die selektive Publikation von klinischen Studiendaten zu einer verzerrten Gesamteinschätzung der untersuchten Behandlung und zu falschen Schlussfolgerungen führen. Im schlimmsten Fall verschwenden Ärzte und Patienten Zeit und Geld für unwirksame oder gefährliche Therapien.

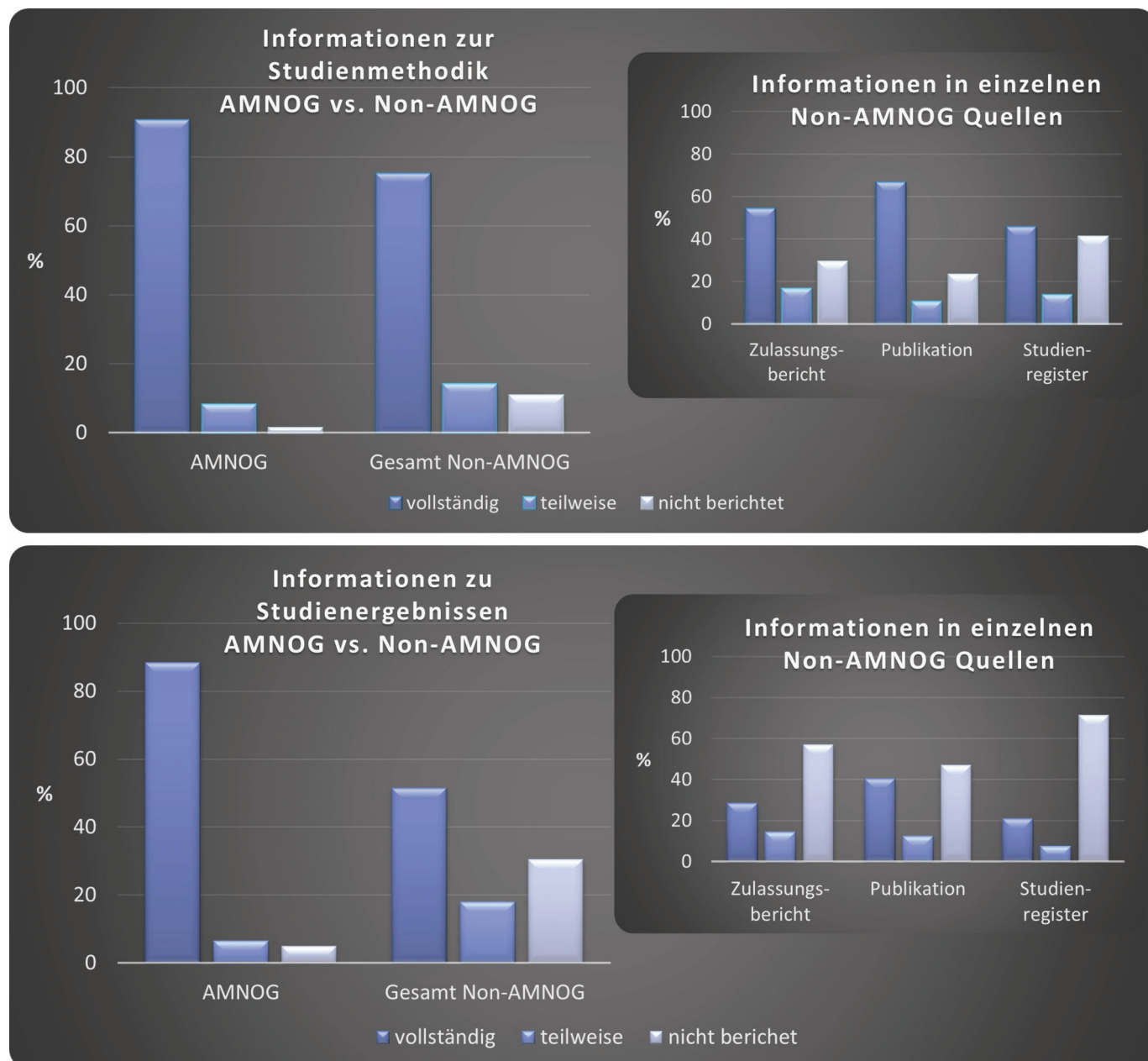


Abbildung 3: Verfügbarkeit von Informationen zur Studienmethodik und Studienergebnissen in öffentlich verfügbaren Quellen zu Studiendaten (1)

## Öffentlich verfügbaren Quellen zu Studiendaten im Detail

Studien zu neuen Arzneimitteln werden inzwischen nahezu regelhaft publiziert, sodass sich insbesondere die Frage des Outcome Reporting Bias stellt. Denn in wissenschaftlichen Publikationen in Fachzeitschriften fehlen oft relevante Informationen zum Studiendesign und zu Ergebnissen. Zwar veröffentlichen Autorinnen und Autoren zunehmend weitere Studienunterlagen wie Studienprotokolle und ergänzende Daten in Anhängen, doch dies geschieht zum einen noch nicht flächendeckend. Zum anderen sind auch mit diesen Anhängen die Informationen zumeist unvollständig. Zu oft beschränken sich Publikationen auf die Patientencharakteristika, die Ergebnisse des primären Endpunkts und einige sekundäre Endpunkte wie das Gesamtüberleben sowie auf eine deskriptive Beschreibung der unerwünschten Ereignisse.

Ergebnisse zu weiteren, patientenrelevanten sekundären Endpunkten (insbesondere Symptomatik und Lebensqualität), die für Therapieentscheidungen wichtig sein können, fehlen meist oder werden erst in späteren Publikationen berichtet. Auch relevante Angaben, die für die Interpretation der Ergebnisse notwendig sind – detaillierte Studienbeschreibung, geplante und tatsächliche Dauer der Nachbeobachtung, Folgetherapien in onkologischen Studien, Übertragbarkeitsaspekte, kritische Evaluation des eingesetzten Komparators, Ergebnisse zu in der Versorgung relevanten Teilpopulation – werden oft nicht berichtet.

Zulassungsberichte der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörden liefern zwar oft weitergehende Daten, doch auch diese sind oft lückenhaft. Sie beschreiben das Studiendesign detailliert, beschreiben dessen Schwächen und ordnen die Studienergebnisse unter Einbezug dieser Informationen ein. Die Darstellung der Ergebnisse ist umfangreich. Die Zulassungsbehörde wägt jedoch primär zwischen Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels ab. Ein Vergleich mit dem aktuellen Therapiestandard, der für Therapieentscheidungen in der Versorgung entscheidend ist, gehört nicht zur Bewertung der Zulassungsbehörde. Patientenberichtete Endpunkte und Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht immer dargestellt; insbesondere dann nicht, wenn diese als explorative Endpunkte geplant wurden. Auch Analysen von Teilpopulationen und Subgruppen, die für einen Versorgungskontext relevant sind, bleiben unberücksichtigt, wenn sie nicht für die Zulassung relevant sind.

Eine weitere Datenquelle sind Studienregister. Sie wurden in den letzten Jahren ausgebaut und liefern Informationen zu Studiendesign und Ergebnissen. Doch ihr Umfang ist begrenzt, die Daten erscheinen verspätet und sind nicht immer zuverlässig.

In der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG stehen neben den öffentlich verfügbaren Informationen auch unveröffentlichte Daten aus den Herstellerdossiers zur Verfügung. Unter anderem liegt regelhaft ein umfangreicher Studienbericht<sup>1</sup> vor. Darüber hinaus fordern die Dossievorgaben des G-BA unter anderem auch vollständige Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten. Zudem enthalten die Unterlagen Analysen von Teilpopulationen und Subgruppen, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Das Dossier enthält damit Informationen und Daten, die weit über den Informationsgehalt anderer Veröffentlichungen hinausgehen. Die relevanten Daten werden in den AMNOG-Bewertungen des IQWiG und im Beschluss des G-BA veröffentlicht. Ein Großteil des Dossiers erscheint zudem auf der Website des G-BA. Die Ergebnisse der frühen

<sup>1</sup> Studienberichte bestehen aus einem Kern-text von ca. 200 Seiten, in dem die Studienplanung, -durchführung, Analyse und Ergebnisse beschrieben sind. In Anhängen zum Kerntext, die mehrere 1000 Seiten umfassen, sind die Dokumente zur Studienplanung (u. a. sämtliche Versionen des Studienprotokolls und des Analyseplans, Datenerhebungsformulare und Fragebögen) und weitere Ergebnisse (u. a. Auswertungen und Rohdaten, Fallbeschreibungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) zu finden. Im Vergleich dazu umfassen wissenschaftliche Publikationen von Studien ca. 15 Seiten. Teilweise sind in Anhängen Tabellen und Abbildungen zu finden, deren Daten narrativ im Haupttext beschrieben werden, sowie das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan.



Nutzenbewertung fließen auch in das Arztinformationssystem ein und stehen damit den Ärztinnen und Ärzten direkt zur Verfügung.

Auch für die Erstellung von medizinischen Leitlinien stehen diese Daten natürlich zur Verfügung. Allerdings werden die Daten aus dem AMNOG-Verfahren bisher nicht systematisch und umfassend bei der Leitlinienerstellung berücksichtigt (3). Das IQWiG arbeitet derzeit in einem Projekt im Rahmen des Generalauftrags daran, diese Lücke zu schließen (4).

### Ausblick auf die europäische Nutzenbewertung

Die Einführung der europäischen Nutzenbewertung hat das Potenzial, nahezu vollständige Datensätze zu klinischen Studien verfügbar zu machen. Ein Vorteil: Die Daten liegen in englischer Sprache vor und sind somit international zugänglich. Anders als die AMNOG-Bewertungen, die sich auf den deutschen Versorgungskontext beziehen, bilden die EU-Bewertungen verschiedene Fragestellungen (PICO [patient, intervention, comparator, outcome]) verschiedener Versorgungskontexte ab. Noch offen ist, ob die pharmazeutischen Hersteller die Veröffentlichung von Daten als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse blockieren dürfen. Eine solche Zensur würde die angestrebte Transparenz in der medizinischen Forschung untergraben.

Ein Beispiel für nicht nutzbare Daten durch Zensur liefert die Bewertung von Palbociclib, die zeitgleich durch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und das IQWiG erfolgte (siehe Abbildung 4): Aufgrund der Dossievorgaben des G-BA konnten im AMNOG-Verfahren Daten verwendet werden, die der Hersteller in der Bewertung des NICE zensiert hatte. Die Bewertungen unterschieden sich insofern, dass NICE trotz der Unsicherheit von einem möglichen Überlebensvorteil ausging, während die Bewertung des IQWiG diesen Vorteil nicht zeigte.

3 Kaiser T. Der „allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse“. Die Wissensgrundlagen der Regelbildung in der gesetzlichen Krankenversicherung. Vortrag bei der Tagung aus Anlass des 75. Geburtstags von Friedhelm Hase, Universität Bremen, 28.3.2025.

4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA25-01] Berücksichtigung von Daten aus dem AMNOG-Verfahren in Leitlinien. Köln, 3.7.2025. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/ga25-01.html>.

#### Beispiel für nicht nutzbare Daten aufgrund von Zensurierung durch Hersteller : Palbociclib

Die britische Health Technology Assessment (HTA) Organisation NICE (National Institute for Health and Care Excellence) durfte in ihrer Bewertung von Palbociclib bei Brustkrebs keine Daten zum Gesamtüberleben einer Studie darstellen. Der Hersteller hatte angegeben, dass die Daten noch nicht zur Verfügung stünden, da noch nicht genügend Ereignisse aufgetreten seien, und schwärzte die entsprechenden Passagen. Aufgrund der Ergebnisse einer zweiten Studie ging NICE von einem möglichen Überlebensvorteil unter Palbociclib aus. Etwa zeitgleich wurde Palbociclib im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG in Deutschland bewertet. Auch hier gab der Hersteller im öffentlichen Teil des Dossiers an, dass die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht zur Verfügung stünden. Im Studienbericht, den der Hersteller miteinreichen musste, lagen Daten vor, aus denen die Mortalität berechnet werden konnte. In der Gesamtschau beider Studien ergab sich kein Vorteil für Palbociclib beim Gesamtüberleben.

Abbildung 4: Beispiel Palbociclib

## Fazit

- Publikationen als einzige Informationsquelle bergen aufgrund des Outcome Reporting Bias das Risiko von Fehlentscheidungen. Andere öffentliche Quellen wie Zulassungsberichte oder Studienregister liefern zwar ggf. zusätzliche Informationen und Daten, relevante Informationen fehlen teilweise aber auch in diesen Quellen.
- Über das AMNOG-Verfahren ist eine vollständige und transparente Datenbasis verfügbar. Dennoch nutzt die Fachwelt diese Quelle bislang nicht regelhaft, etwa bei der Erstellung medizinischer Leitlinien.
- Informationsquellen wie Patientenleitlinien oder Gesundheitsinformationen, die sich auf Behandlungsleitlinien stützen, können nur eingeschränkte Informationen bieten, wenn die Behandlungsleitlinien öffentlich verfügbare Daten nicht berücksichtigen.
- Wer die Daten aus dem AMNOG-Verfahren ignoriert, trifft Entscheidungen ohne Berücksichtigung der gesamten Datenbasis. Die umfassenden Daten des AMNOG-Verfahrens unterstützen dabei, informierte Entscheidungen zu treffen.
- Die transparente Veröffentlichung von Studienergebnissen muss auch für EU-HTA gelten. Andernfalls ist zu befürchten, dass die Erfolge des AMNOG verwässert werden.

## Interessenkonflikte

Die Autorin und die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. rer. nat. Cornelia Rüdig

Dr. med. Philip Kranz

Jens Flintrop

Dr. med. Thomas Kaiser



# Immunvermittelte neurologische Komplikation unter Pembrolizumab: Stiff-Person-Syndrom mit Amphiphysin-Antikörper

Der AkdÄ wurde folgender Fall zu Pembrolizumab über eine mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet:

Bei einer 59-jährigen Patientin wurde ein Mammakarzinom rechts ohne Fernmetastasen diagnostiziert. Es erfolgte zunächst eine Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin, der sich eine Therapie mit Pembrolizumab (Keytruda®) anschloss. Darunter kam es neben linksseitigen Missempfindungen (ohne MRT-Korrelat bei seitengleichem Medianus-SEP) auch zu multifokalen Verkrampfungen der Muskulatur inklusive der Kaumuskulatur. Keine Faustschluss- oder Perkussionsmyotonie. Neben der abnormen Verkrampfungsneigung fand sich noch ein leichtes, vorwiegend sensibles Neuropathie-Syndrom, am ehesten als Folge der vorausgegangenen Chemotherapie.

Im EMG sah man kontinuierliche, nicht unterdrückbare Willkürpotenziale, keine Dener-vierungspotenziale, keine myotonen und keine pseudomyotonen Entladungen. Liquor ce-rebrospinalis: normale Zellzahl, aber Eiweißerhöhung (912 mg/l) ohne oligoklonale Banden, aber mit Amphiphysin-Antikörpern im Liquor und Serum. Kein Nachweis von GAD-AK (Glutamat Decarboxylase-AK), kein Diabetes mellitus Typ 1.

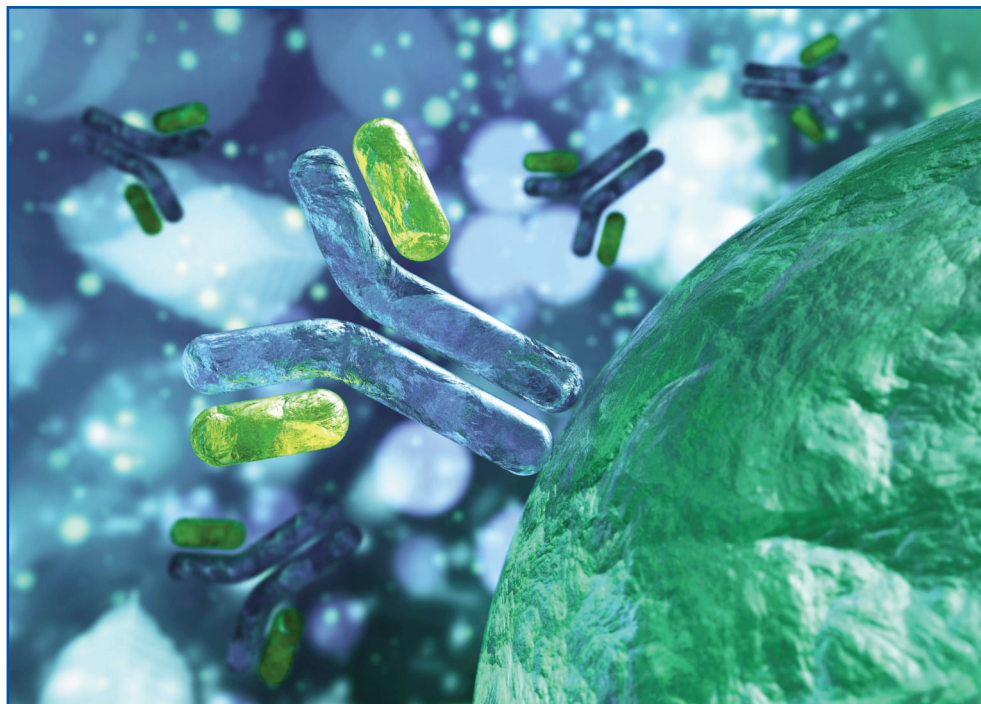
Es wurde die Diagnose eines Stiff-Person-Syndroms gestellt. Unter Absetzen von Pem-brolizumab und Gabe von Prednisolon trat eine Besserung ein.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an dem „programmed death-1 Rezeptor“ (PD-1) bindet und diesen blockiert. Durch die Blockade des PD-1-Re-zeptors wird die T-Zell-vermittelte Immunantwort verstärkt, was eine gezielte antitumorale Wirkung ermöglicht. Allerdings können infolge dieser Immunaktivierung auch immunas-

Vogel, H.-P.

## Literatur

- 1 MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinfor-mation „Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2025.
- 2 Petzold GC, Marcucci M, Butler MH, van Landeghem FKH, Einhäupl KM, So-limena M et al. Rhabdomyolysis and pa-raneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. *Ann Neurol* 2004; 55(2):286–90. doi: 10.1002/ana.10841.
- 3 Peng Y, Yang H, Xue Y-H, Chen Q, Jin H, Liu S et al. An update on malignant tumor-related stiff person syndrome spectrum disorders: clinical mecha-nism, treatment, and outcomes. *Front Neurol* 2023; 14:1209302. doi: 10.3389/fneur.2023.1209302.
- 4 Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other ca-ses. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31(15):421–7.



© Adobe Stock | iustas

soziierte Nebenwirkungen auftreten, die verschiedene Organsysteme betreffen – einschließlich des zentralen Nervensystems – und unter anderem zur Manifestation eines Stiff-Person-Syndroms oder seiner Varianten führen (1-4).

Das Stiff-Person-Syndrom ist eine sehr seltene (ca. 1:1 Million) autoimmunvermittelte paraneoplastische Erkrankung, die erstmals 1956 von Moersch und Woltmann beschrieben worden ist (2). Typisch ist eine unphysiologische Muskelverkrampfung der quergestreiften Muskulatur, die bevorzugt Beine und Rumpf betrifft. Darüber hinaus sind unterschiedliche Ausprägungen des Syndroms bekannt (5). Außerdem lassen sich Spasmen durch äußere Reize provozieren. In den meisten Fällen liegen dem Krankheitsbild GAD-Antikörper zugrunde, die auch beim Diabetes mellitus Typ 1 gefunden werden. Auch andere Antikörper können für das Syndrom verantwortlich sein, so auch Amphiphysin (3, 4), das insbesondere beim Mammakarzinom gefunden wird – wie bei der beschriebenen Patientin. Die Antikörper blockieren die hemmende Wirkung von Interneuronen im ZNS, schwerpunktmäßig im Rückenmark, ähnlich wie bei einer Strychnin-Vergiftung oder einem Tetanus. In den Literaturstellen (6, 7) finden sich Videoclips zum klinischen Bild.

Das Stiff-Person-Syndrom ist primär als eine Autoimmunerkrankung ohne Bezug zu Malignomen beschrieben worden, wobei eine Assoziation mit GAD-AK und Diabetes mellitus Typ 1 bereits früh auffiel. Etwa 5 % sind Malignom-assoziiert – dabei ist das Mammakarzinom in Assoziation mit Amphiphysin-AK das häufigste, gefolgt von Lungenkarzinom und Lymphomen (6, 8). Oft tritt die Symptomatik schon vor der klinischen Manifestation des Malignoms auf.

In diesem Fall sind theoretisch folgende Konstellationen möglich:

1. Stiff-Person-Syndrom als paraneoplastisches Syndrom ohne Bezug zu Pembrolizumab.
2. Stiff-Person-Syndrom als alleinige UAW von Pembrolizumab.
3. Stiff-Person-Syndrom als Folge einer durch Pembrolizumab provozierten autoimmunbedingten Paraneoplasie.

Die dritte Hypothese erscheint am plausibelsten, da die Gabe von Pembrolizumab in direktem zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der neurologischen Symptomatik steht und PD-1-Rezeptor-Antagonisten bekanntermaßen eine Vielzahl immunvermittelter Autoimmunreaktionen auslösen können. Die Kombination aus zeitlicher Nähe und pathophysiologisch nachvollziehbarem Wirkmechanismus spricht für eine kausale Verursachung des Stiff-Person-Syndroms durch die Immuntherapie.

#### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

5 Meinck H-M, Balint B. Vom Stiff-man-Syndrom zu den Stiff-person-Spektrum-Erkrankungen. *Nervenarzt* 2018; 89(2): 207–18. doi: 10.1007/s00115-017-0480-2.

6 Nguyen-Huu BK, Urban PP, Schreckenberger M, Dieterich M, Werhahn KJ. Anti-amphiphysin-positive stiff-person syndrome associated with small cell lung cancer. *Mov Disord* 2006; 21(8): 1285–7. doi: 10.1002/mds.20910.

7 Blum P, Jankovic J. Stiff-person syndrome: an autoimmune disease. *Mov Disord* 1991; 6(1):12–20. doi: 10.1002/mds.870060104.

8 Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365(9468):1406–11. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66376-3.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel

# Eisenpräparate bei Säuglingen und Kleinkindern – potenzielle Dosierungsfehler

## Orale Eisengabe

Neugeborene werden mit ausreichenden Eisenspeichern geboren und benötigen bei normaler Ernährung keine prophylaktische orale Eisenzufuhr. Anders ist die Situation bei kleinen Frühgeborenen. Wegen der zu frühen Geburt werden kaum oder keine Eisenspeicher in der Leber angelegt. Zur Prävention einer Eisenmangelanämie und zur Unterstützung der physiologischen Hämatopoese ist daher eine tägliche orale Eisensupplementierung im ersten Lebensjahr indiziert. Die empfohlene Dosierung bei Frühgeborenen beträgt 2–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag, beginnend ab der 8. Lebenswoche bis zum vollendeten 12. bis 15. Lebensmonat (1-3).

Bei einem Eisenmangel (mikrozytäre Anämie), der meist alimentär entsteht, dient als diagnostische Maßnahme der Hämoglobinwert (Hb), das mittlere korpuskuläre Volumen der Erythrozyten (MCV), die Retikulozytenzahl und das Ferritin im Serum (als Maß für die Füllung der Eisenspeicher) (1).

In der Regel ist bei Eisenmangel eine orale Substitution eines Eisenpräparates ausreichend, es muss aber mindestens drei Monate lang behandelt werden bis zur Normalisierung des Hb, des MCV und des Ferritins. Nur ein kleiner Teil des oral verabreichten Eisens (10–20 %) wird enteral resorbiert, während ein größerer Anteil ausgeschieden und oxidiert wird. Daraus resultiert eine durch Eisen bedingte dunkle Stuhlfarbe.

Aufgrund der Hochregulierung von Hefcidin nach einer Eisensupplementierung gibt es bei Erwachsenen Hinweise darauf, dass weniger häufige und niedrigere Dosen zu einer besseren Eisenaufnahme im Darm und zu weniger Nebenwirkungen führen (4). Die Hefcidin-Regulierung der Eisenabsorption bei Kindern ist völlig intakt und wahrscheinlich ähnlich vergleichbar wie bei Erwachsenen (5, 6). Deswegen werden heute niedrigere Eisendosen bei Säuglingen und Kindern empfohlen (1 mg elementares Eisen/kg Körpergewicht und Tag in einer Dosis; maximal 60 mg pro Tag) (6, 7). Falls erforderlich, je nach Schwere der Anämie und klinischem Ansprechen kann die Dosis auf 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag gesteigert werden (1, 7).

## Parenterale Eisengabe

Die parenterale Eisensubstitution ist lediglich bei ausgeprägtem und nicht oral behandelbaren Resorptionsstörungen indiziert. Wegen möglicher Unverträglichkeitsreaktionen bedarf die parenterale Eisentherapie einer besonderen Sorgfalt und Überwachung (1), wie in den folgenden zwei Fällen, die der AkdÄ gemeldet wurden, eindrücklich gezeigt wird. Bei den Fallberichten handelt es sich um artefizielle Überdosierungen von intravenösem Eisen.

Rascher, W.

Sohns, F.

## Literatur

- 1 Behnisch W, Muckenthaler M, Kulozik A. Eisenmangelanämie. S1-AWMF-Leitlinie 025/021; Stand: Oktober 2021. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-021\\_S1\\_Eisenmangelanämie\\_2021-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-021_S1_Eisenmangelanämie_2021-11.pdf).
- 2 Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2012(3):CD005095. doi: 10.1002/14651858.CD005095.pub2.
- 3 Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR et al. Enteral Iron Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics 2022; 150(Suppl 1). doi: 10.1542/peds.2022-057092.
- 4 Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015; 126(17): 1981–9. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
- 5 Uyoga MA, Mikulic N, Paganini D, Mwasi E, Stoffel NU, Zeder C et al. The effect of iron dosing schedules on plasma hepcidin and iron absorption in Kenyan infants. Am J Clin Nutr 2020; 112(4):1132–41. doi: 10.1093/ajcn/nqaa174.
- 6 Cario H. Bessere Resorptionsrate bei seltenerer Verabreichung der Eisensupplementierung. Monatsschr Kinderheilkd 2024; 172(4):351–2. doi: 10.1007/s00112-023-01902-8.
- 7 Uniklinikum Erlangen. Kinder- und Jugendklinik. Kinderformularium.DE [Stand: 21.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www.kinderformularium.de/>.



### Fallberichte einer Überdosierung

**Fall 1 (2019):** Ein neun Monate alter Junge mit Kurzdarmsyndrom (9,4 kg schwer, 78 cm groß) erhielt bei einer ausgeprägten Eisenmangelanämie 12,5 ml entsprechend 250 mg Eisen (Venofer) als Einmalgabe in einer Kurzinfusion und entwickelte ein urtikarielles Exanthem im Gesicht, Schwellungen der Fuß- und Handrücken, Erbrechen und Müdigkeit sowie im weiteren Verlauf schwarze Stühle. Der Säugling wurde mit Prednisolon 10 mg i.v. (Solu-Decortin) und dem Chelatbildner Deferoxamin 10 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für vier Stunden (Desferal) behandelt. Der Junge blieb ohne dauerhaften Schaden.

**Fall 2 (2025):** Ein männliches Kleinkind unter zwei Jahren (wohl Säugling unter ein Jahr: 7,6 kg schwer) mit ausgeprägter Eisenmangelanämie (Hb-Wert 5 g/dl) erhielt zur Korrektur des Eisenmangels 200 mg Eisen(III)-hydroxid-Saccharose-Komplex (Venofer) in einer Dosis verdünnt als Infusion (10 ml der 20 mg Eisen/ml Lösung). Danach trat eine toxische Reaktion mit einem generalisierten Exanthem auf. Der kleine Patient wurde daraufhin zur Beobachtung auf der Intensivstation betreut. Das Ereignis führte zu einer stationären Aufnahme, ohne schwerwiegende gesundheitliche Folgen für den kleinen Patienten. Weitere klinische Befunde wurden nicht mitgeteilt, allerdings wird in der Meldung ein Widerspruch sowie eine potenzielle Gefährdung durch die Dosierungstabelle in der Fachinformation thematisiert und darum gebeten, die Fachinformation zu prüfen und ggf. zu überarbeiten.

In beiden Fällen handelt es sich um einen Medikationsfehler, bei dem die Dosis des intravenösen Eisenpräparates (Venofer) viel zu hoch gewählt wurde, was eine unerwünschte, vermeidbare Nebenwirkung zur Folge hatte. Normalerweise wird eine intravenöse Eisengabe von 3–7 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis verabreicht (1, 7), nicht selten wird diese Infusion am darauffolgenden Tag wiederholt. Die S1-Leitlinie empfiehlt sogar als Einzeldosis von Eisencarboxymaltose 15 mg Eisen/kg Körpergewicht (1).

Laut Fachinformation beträgt die Einzeldosis der intravenösen Eisengabe 3 mg/kg Körpergewicht (0,15 ml). Für den Säugling in der ersten Falldarstellung von 2019 lässt sich danach eine Dosis von 22,8 mg bzw. 1,14 ml als Kurzinfusion berechnen. Für den Säugling des zweiten Fallberichts 2025 beträgt die Dosis 28,2 mg bzw. 1,4 ml der Injektionslösung.

KG	Zu verabreichende Gesamtmenge von Venofer (20 mg Eisen/ml)			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
5 kg	8 ml	7 ml	6 ml	5 ml
10 kg	16 ml	14 ml	12 ml	11 ml
15 kg	24 ml	21 ml	19 ml	16 ml
20 kg	32 ml	28 ml	25 ml	21 ml
25 kg	40 ml	35 ml	31 ml	26 ml
30 kg	48 ml	42 ml	37 ml	32 ml
35 kg	63 ml	57 ml	50 ml	44 ml
40 kg	68 ml	61 ml	54 ml	47 ml
45 kg	74 ml	66 ml	57 ml	49 ml
50 kg	79 ml	70 ml	61 ml	52 ml
55 kg	84 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	79 ml	68 ml	57 ml
65 kg	95 ml	84 ml	72 ml	60 ml
70 kg	101 ml	88 ml	75 ml	63 ml
75 kg	106 ml	93 ml	79 ml	66 ml
80 kg	111 ml	97 ml	83 ml	68 ml
85 kg	117 ml	102 ml	86 ml	71 ml
90 kg	122 ml	106 ml	90 ml	74 ml

\* Unter 35 kg KG: Soll-Hb = 13 g/dl  
35 kg KG und darüber: Soll-Hb = 15 g/dl

Abbildung 1: Tabelle aus der Fachinformation von Venofer (Quelle: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (8))

Die Säuglinge erhielten jedoch 250 bzw. 200 mg Eisen und damit die 5- bis 10-fache Dosis. Als Grund für den Medikationsfehler wurde in beiden Fällen die Tabelle in der Fachinformation angegeben, in der die zu verabreichende Gesamtmenge von Venofer (20 mg Eisen/ml) aufgeführt wird, die notwendig ist, um das Eisendefizit vollständig auszugleichen. In beiden Fällen wurde die Fachinformation falsch interpretiert. Die in der Tabelle bei einem Hb-Wert von 6 g/dl angegebene Dosis für ein 5 kg schweres Kind beträgt 8 ml sowie für ein 10 kg schweres Kind 16 ml der intravenösen Eisenlösung. Die berechneten Dosen bezogen auf das Körpergewicht des Kindes dürfen nicht als Einzeldosis verabreicht werden (8). In der Tabelle ist die Gesamtdosis angegeben, die zum vollständigen Ausgleich des Eisenmangels notwendig ist. Diese Gesamtmenge muss auf mehrere Infusionen verteilt werden. In den allermeisten Fällen wird nur ein Teil des Eisenmangels durch intravenöse Gabe behandelt und auf orale Gabe umgestellt. Bei vollständiger parenteraler Ernährung wird Eisen in kleinen Mengen in die Infusion gegeben, um einen Mangel zu vermeiden.

## Fazit

Als Fazit lässt sich feststellen, dass beide Medikationsfehler durch die falsch interpretierte Tabelle in der Fachinformation zustande kamen. Vor diesem Hintergrund ist den Hinweisen der Meldenden bezüglich der gemeldeten Medikationsfehler zuzustimmen, dass eine Überarbeitung der Fachinformation – beispielsweise durch Ergänzung der empfohlenen Einzeldosis – zur Erhöhung der Anwendungssicherheit von Venofer beitragen würde.

8 Vifor Pharma Deutschland GmbH.  
Fachinformation Venofer 20 mg Fe/ml  
Injektionslösung, Stand: November  
2018 und April 2023.

## Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Wolfgang Rascher

Friederike Sohns



# Clindamycin- und andere arzneimittelinduzierte Ösophagitiden

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zählt zu den häufigsten Erkrankungen des Verdauungstraktes. In westlichen Industrieländern berichten 20–30 % der erwachsenen Bevölkerung über regelmäßige typische Symptome wie Sodbrennen, saures Aufstoßen oder das Empfinden, dass Magensäure bis in den Mundraum aufsteigt (1). Nur knapp ein Drittel dieser Betroffenen zeigt bei einer endoskopischen Untersuchung sichtbare Schleimhautveränderungen, die auf eine Entzündung oder einen Defekt des Epithels hinweisen (2).

Treten sogenannte Alarm-Symptome wie retrosternale Schmerzen, Odynophagie (schmerzhaftes Schlucken) oder Dysphagie (Störungen beim Schlucken) auf, ist eine rasche und gezielte Diagnostik erforderlich. Zu den Faktoren, die eine Ösophagitis begünstigen, zählen eine geschwächte Refluxbarriere, eine erhöhte Magensäureproduktion, eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut sowie Motilitätsstörungen der Speiseröhre. Die Therapie zielt vorrangig darauf ab, die Säurebelastung zu reduzieren und die Refluxbarriere wiederherzustellen.

Deutlich seltener treten Ösophagitiden durch Infektionen oder durch die Aufnahme irritierender Substanzen auf. Ein Beispiel dafür ist die Clindamycin-induzierte Ösophagitis, wie in den folgenden Fallberichten dargestellt:

**Fall 1:** Ein 27-jähriger männlicher Patient entwickelte innerhalb von 24 h nach oraler Einnahme von Clindamycin (600 mg p.o. für einen Achselhöhlenabszess) innerhalb von zwei Tagen Zeichen einer schweren Ösophagitis, die endoskopisch gesichert wurde. Entzündungswerte waren unauffällig. Nach Absetzen der oralen Therapie und Umstellung auf intravenöses Clindamycin sowie Gabe eines Protonenpumpenhemmers kam es zu einer raschen klinischen und endoskopischen Besserung. Der Patient erholte sich vollständig nach einem siebentägigen Verlauf, jedoch war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich. Ein Zusammenhang mit der Clindamycin-Einnahme ist aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs wahrscheinlich.

**Fall 2:** Eine 36-jährige Patientin entwickelte nach oraler Einnahme von Clindamycin 300 mg Kapseln (dreimal täglich zur Behandlung einer Osteomyelitis) zunehmende Beschwerden in Form von starken retrosternalen Schmerzen. Diese Beschwerden traten nach der dritten Einnahme erstmals nachts auf und nahmen innerhalb von zwei Tagen stetig zu. Es wurde die Diagnose einer akuten Ösophagitis gestellt. Die Therapie wurde abgebrochen. Zur Schleimhautberuhigung wurde Bariumsulfat verabreicht. Darunter kam es zu einer raschen Besserung – die Patientin erholte sich vollständig ohne bleibende Schäden. Ein Zusammenhang mit der Clindamycin-Einnahme ist auch hier wahrscheinlich.

Die beiden Fallberichte illustrieren das Risiko Clindamycin-bedingter Schleimhautschädigungen der Speiseröhre. Um diese Beobachtungen einzuordnen, werden im Folgenden die pharmakologischen Eigenschaften von Clindamycin sowie die bekannten Nebenwirkungen und pathophysiologischen Mechanismen der Tabletten-Ösophagitis dargestellt.

Sauerbruch, T.

Sohns, F.

## Literatur

- 1 Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology* 2020; 158(5): 250-61.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.
- 2 El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; 78 Suppl 1:6-10. doi: 10.1159/000151249.



## Clindamycin und Ösophagitis

Clindamycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Lincosamide und wirkt vor allem gegen grampositive Kokken, Anaerobier, Chlamydien und Mykoplasmen. Es hemmt die bakterielle Proteinsynthese und wird meist als Hydrochlorid in Form von Kapseln oder Tabletten verabreicht. Zu den enthaltenen Hilfsstoffen zählen mikrokristalline Cellulose, D-Mannitol, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, ein polymethacrylat-basierter Überzug, Titandioxid und Macrogol 6000.

Zu den in der Fachinformation als häufigen genannten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt gehören Schleimhautreizungen der Speiseröhre, Ösophagitis, Stomatitis, Durchfall, Bauchschmerzen und Erbrechen. Nach Marktzulassung wurden zudem Fälle von Ösophagusulzera dokumentiert. Solche arzneimittelinduzierten Schleimhautverletzungen werden als „*pill-induced esophagitis*“ oder Tabletten-Ösophagitis bezeichnet.

Eine Fallserie von Bestari et al. (3) beschreibt acht Patienten mit Clindamycin-induzierter Ösophagitis (darunter sechs Männer, Durchschnittsalter 59 Jahre), bei denen Odynophagie das führende Symptom war. Auch Dysphagie kann auftreten (4). Endoskopisch zeigten sich Erosionen oder mehrere lineare Ulzera im mittleren und distalen Abschnitt der Speiseröhre. Solche Fälle werden häufig als Einzelfallberichte in der Literatur beschrieben (5, 6). Darüber hinaus sind auch ulzeröse Laryngitiden nach Clindamycin-Einnahme bekannt (7). Verlässliche epidemiologische Daten zur Häufigkeit dieser Läsionen liegen jedoch nicht vor.

Durch Arzneimittel verursachte Schleimhautschädigungen der Speiseröhre lassen sich grob in zwei Kategorien einteilen: Erstens systemische Wirkungen – beispielsweise durch Kortikosteroide, Zytostatika oder immunmodulatorische Biologika, die insbesondere infektiöse Ösophagitiden (vor allem Candida-, seltener Herpes-Ösophagitis) begünstigen. Zweitens lokale Wirkungen durch direkte Reizung der Schleimhaut, wie sie bei der Tabletten-Ösophagitis, etwa auch durch Clindamycin, beobachtet werden. In diesem Beitrag liegt der Fokus auf der Tabletten-Ösophagitis.

## Tabletten-Ösophagitis (*pill-induced Esophagitis*)

Das tatsächliche Auftreten der Tabletten-Ösophagitis dürfte unterschätzt werden. In einer retrospektiven Studie aus Pakistan (n = 14.223 Endoskopien) wurden bei 1533 Patienten Veränderungen der Speiseröhrenschleimhaut festgestellt, davon waren 92 Fälle (ca. 6 %) *pill-induced* (8). Am häufigsten waren Aspirin und nichtsteroidale Antiphlogistika die Auslöser, gefolgt von Tetrazyklinen (insbesondere bei Kindern) und Alendronat. Clindamycin war in zwei Fällen ursächlich.

Typische Veränderungen umfassen Erosionen, Ulzera (darunter sogenannte „kissing ulcers“, Abb. 1) und Blutungen, meist im mittleren und distalen Bereich der Speiseröhre (9, 10). Dort befinden sich anatomische Engstellen durch die Aorta oder das Herz beziehungsweise der untere Ösophagusphinkter, welche den Tablettentransport verzögern können (9).

- 3 Bestari MB, Agustanti N, Abdurachman SA. Clindamycin-Induced Esophageal Injury: Is It an Underdiagnosed Entity? Clin Med Insights Case Rep 2019; 12:1179547619884055. doi: 10.1177/1179547619884055.
- 4 Rivera Vaquerizo PA, Santisteban López Y, Blasco Colmenarejo M, Vicente Gutiérrez M, García García V, Pérez-Flores R. Clindamycin-induced esophageal ulcer. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96(2):143-5. doi: 10.4321/s1130-01082004000200008.
- 5 Sutton DR, Gosnold JK. Oesophageal ulceration due to clindamycin. Br Med J 1977; 1(6076):1598. doi: 10.1136/bmj.1.6076.1598-a.
- 6 Wagenvoort GH, van Mook WN, Bodelier AG. Clindamycin-induced esophageal ulceration. Endoscopy 2011; 43 Suppl 2 UCTN:E383. doi: 10.1055/s-0030-1256735.
- 7 Rutt AL, Wang CE. Reaction to Clindamycin Causing Laryngitis and Esophagitis. Ear Nose Throat J 2021; 100(6):437-438. doi: 10.1177/0145561319875138.
- 8 Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Shah HA, Khan AH. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. Endoscopy 2005; 37(8):740-4. doi: 10.1055/s-2005-870129.
- 9 Kim JW, Kim BG, Kim SH, Kim W, Lee KL, Byeon SJ, Choi E, Chang MS. Histomorphological and Immunophenotypic Features of Pill-Induced Esophagitis. PLoS One 2015; 10(6):e0128110. doi: 10.1371/journal.pone.0128110.
- 10 Priyadarshi K, Panda S, Ranjan A, Yadav D, Nafe Z. Doxycycline-Associated Ulcerative Esophagitis: A Report of a Rare Case. Cureus 2024; 16(4):e58079. doi: 10.7759/cureus.58079.



Abbildung 1: Endoskopische Darstellung von gegenüberliegenden Ulzera im mittleren Ösophagus („kissing ulcers“), KI-generiert nach Kim et al. World J Gastroenterol 2014; 20(31):109949 (16).

### Pathogenese, Histologie, Prävention, Häufigkeit

Die Ursachen der *pill-induced esophagitis* sind vielfältig und oft kombiniert. Patientenseitige Faktoren umfassen Motilitätsstörungen, eine bereits vorgeschädigte Schleimhaut, unzureichende Flüssigkeitsaufnahme beim Tablettenschlucken oder die Einnahme im Liegen. Arzneimittelbezogene Faktoren sind die galenische Form, Auflösungsgeschwindigkeit, Osmolalität, pH- Wert und die Art der Verkapselung (häufiger bei verkapselten Arzneimitteln). Zur Prävention sollten Tabletten grundsätzlich in aufrechter Haltung mit mindestens 100 ml Flüssigkeit eingenommen werden. Zudem sollte der Patient 10–15 Minuten nach der Einnahme nicht liegen (11–14).

- 11 Bailey RT Jr, Bonavina L, Nwakama PE, DeMeester TR, Cheng SC. Influence of dissolution rate and pH of oral medications on drug-induced esophageal injury. DICP 1990; 24(6):571-4. doi: 10.1177/106002809002400601.
- 12 Hey H, Jørgensen F, Sørensen K, Haselbalch H, Wamberg T. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285(6356):1717-9. doi: 10.1136/bmj.285.6356.1717.
- 13 Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. Drug Saf 2000; 22(3):237-49. doi: 10.2165/00002018-200022030-00007.
- 14 Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, Kaltsas G, Digalakis M. Drug-induced esophagitis. Dis Esophagus 2009; 22(8):633-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x.



Abbildung 2: Die Einnahme von Tabletten sollte grundsätzlich in aufrechter Haltung und mit mindestens 100 ml Flüssigkeit erfolgen.

Für Alendronat empfiehlt die Fachinformation ausdrücklich ein Nachtrinken von mindestens 200 ml Wasser. Allerdings zeigte eine Metaanalyse der kontrollierten Bisphosphonat-Studien hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen lediglich für die wöchentliche Alendronat-Einnahme eine geringe Zunahme des Ösophagitis-Risikos (15).

Histologisch lassen sich für die Tabletten-Ösophagitis typische, aber unspezifische Schleimhautveränderungen feststellen (9, 16, 17).

Eine ältere schwedische Studie schätzte die jährliche Inzidenz der Tabletten-Ösophagitis auf etwa vier Fälle pro 100.000 Einwohner (18). Prospektive Studien zu diesem Thema fehlen bislang.

## Prognose

Die Prognose der Tabletten-Ösophagitis ist in der Regel günstig. Nach dem Absetzen des auslösenden Arzneimittels und einer symptomatischen Therapie, etwa durch Schleimhautschutz und Protonenpumpenhemmer, heilt die Läsion meist vollständig aus. Todesfälle sind extrem selten und wurden vor allem bei Einnahme von Kaliumchlorid-Tabletten beobachtet (13).

## Fazit

Treten Symptome wie Odynophagie, retrosternale Schmerzen und Dysphagie auf, sollte auch an eine arzneimittelinduzierte Ösophagitis gedacht werden. Besonders gefährdet sind ältere Menschen und Kinder bei Einnahme reizender Arzneimittel wie Tetrazyklinen (19). NSAR und Antibiotika – Clindamycin in dieser Kasuistik – sind häufig verantwortliche Arzneimittel (20). Eine Auflistung findet sich in der Arbeit von Jaspersen (13). Durch eine sachgerechte Einnahme mit ausreichender Flüssigkeitsmenge und das Vermeiden der Rückenlage unmittelbar nach der Einnahme lässt sich das Risiko für eine Tabletten-Ösophagitis deutlich senken.

## Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

15 Dömötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, Szakó L, Párnitzky A, Erőss B. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976.

16 Kim SH, Jeong JB, Kim JW, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chang MS, Im JP, Kang HW, Shin CM. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10994-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.

17 Medicott SAC, Schell A, Medicott JG, Adams F, Trpkov K. Doxycycline-induced spongiotic oesophagitis is associated with eosinophilic vascular degeneration. *Histopathology* 2020; 77(4):684-686. doi: 10.1111/his.14177.

18 Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2):174-82. doi: 10.1007/BF01315148.

19 Hu SW, Chen AC, Wu SF. Drug-Induced Esophageal Ulcer in Adolescent Population: Experience at a Single Medical Center in Central Taiwan. *Medicina (Kau-nas)* 2021; 57(12):1286. doi: 10.3390/medicina57121286.

20 Ide S, Ishikane M, Ohmagari N. Antimicrobials-induced esophageal ulcer. *IDCases* 2021; 24:e01128. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01128.

Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

Friederike Sohns

# „Aus der UAW-Datenbank“: Verdacht auf chronisch rekurren- dende Osteomyelitis im Zusammenhang mit Isotretinoin

Der AkdÄ wurde der Fall eines 15 Jahre alten Jungen gemeldet, der Isotretinoin (Präparat Isogalen) im August 2022 zur Behandlung seiner Akne erhalten hat und nach ca. 14 Tagen Knieschmerzen im rechten Knie entwickelt hatte, die dann im November 2022 auch im linken Knie auftraten. Aufgrund des Berichtes der AkdÄ über ein SAPHO-Syndrom (1) nach Gabe von Isotretinoin wurde die Therapie mit Isotretinoin eingestellt.

Trotz Beendigung der Therapie entwickelten sich die Schmerzen weiter und auch die sportlichen Aktivitäten (aktiver Basketballspieler) mussten vollständig eingestellt werden. Im Mai 2023 wurde ein Ganzkörper-MRT vorgenommen, das eine CRMO (chronisch rekurren-  
dende multifokale Osteomyelitis) zeigte.

Die Ausprägung der Akne bei dem Jugendlichen ist leider nicht berichtet, sodass die Indikation für orales Isotretinoin nicht bewertet werden kann.

Der klinische Befund von Anfang März 2023 beschreibt: Kniegelenk rechts: keine höher-gradige Schwellung, Rötung oder Hinweis auf Infektsituation. Extension/Flexion mit 0–130°, nahezu uneingeschränkt. Seitenbandapparat stabil, kein Schubladenphänomen, geringer retropatellärer Druckschmerz und über dem medialen mittleren Gelenkspalt. Lateral Gelenkspalt unauffällig.

Ein MRT des rechten Knies vom Dezember 2022 zeigt ein fokales Ödem im distalen Femur nahe der Wachstumsfuge. Eine Behandlung mit Naproxen 2 × 250 mg pro Tag zur Symptomlinderung wird empfohlen.

Das Verlaufs-MRT des rechten Kniegelenks vom Februar 2023 zeigt ein Knochenödem im medialen Femurkondylus, das bei Kontrastmittelgabe zunahm. Kein Verdacht auf Abszess. Das MRT des linken Kniegelenks vom März zeigt ein flaves Knochenmarködem mit leichter verstärkter Kontrastmittelaufnahme.

MRT-Wirbelsäule und mehrere Gelenke vom Mai 2023 und MRT der Kniegelenke und der unteren und oberen Sprunggelenke vom selben Monat: Knochenmarködem rechter distaler Femur rückläufig, am linken distalen Femur konstant, neue Ödem im der proximalen Tibia. Diskrete Ödembildung auch in der Massa lateralis der Os sacrum beid-seits mit Verbindung zu den Ileosakralgelenken, im Talus, Os cuboideum und in der distalen Tibiaepiphyse.

Die sehr ausführliche MRT-Diagnostik bestätigt die Diagnose einer CRMO. Therapie mit Ibuprofen 3 × 400 mg/d für 8 Wochen, dann Umstellung auf Celecoxib 2 × 200 mg.

## Kurzcharakteristik

Isotretinoin gehört zur Gruppe der Retinoide (Vitamin A-Derivate) und wird sowohl syste-misch als auch topisch angewendet. Im Jahr 2024 wurden zwischen 0,5 und 3,6 Millionen definierte Tagesdosen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet (2)).

Die vollständige Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Bekannt ist, dass Isotreti-noin die Proliferation der Sebozyten (Epithelzellen der kutanen Talgdrüsen) hemmt und offenbar das gestörte zelluläre Differenzierungsprogramm wiederherstellt (3). Die Sub-

Zieschang, M.

Gundert-Remy, U.

## Literatur

1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Isotretinoin. Dtsch. Ärztebl. 2022; 119:A 734-735.

2 Merck H, Günther J. Aknemittel. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2024. Berlin: Springer-Verlag; 2025. S. 722–4.





© Adobe Stock | MQ-illustrations

stanz wirkt antientzündlich auf die Haut (4, 5). Einer Hypothese zufolge führt dessen Bindung an den Retinsäure-Rezeptor alpha über eine intrazelluläre Signalkaskade zur Apoptose. Diese scheint verantwortlich für die erwünschte verminderte Talgproduktion zu sein, aber auch für das breite Spektrum teils schwerer Nebenwirkungen von Isotretinoin – einschließlich seiner Teratogenität (6). Unterschiede in der Ausprägung von Wirkungen und Nebenwirkungen lassen sich durch genetische Polymorphismen erklären, die beispielsweise über eine Modifikation des Retinsäure-Rezeptors zu einer veränderten Signalinduktion führen.

Isotretinoin (IsoGalen) ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung schwerer Formen der Akne (wie Akne nodularis, Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent gezeigt haben (3). Isotretinoin darf nur von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten verschrieben werden, die über das entsprechende Fachwissen zur Anwendung systemischer Retinoide für die Behandlung schwerer Akne verfügen und die eine umfassende Kenntnis der Risiken einer Isotretinoin-Therapie sowie der notwendigen Überwachungsmaßnahmen besitzen.

Die Therapie mit Isotretinoin sollte mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag begonnen werden. Das therapeutische Ansprechen auf Isotretinoin und einige der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und variieren von Patient zu Patient. Daher sind während der Therapie individuelle Dosisanpassungen erforderlich. Für die meisten Patienten liegt die Dosis zwischen 0,5–1,0 mg/kg pro Tag.

## Angaben zu bekannten UAW des Wirkstoffes

### Teratogene Effekte

Isotretinoin ist ein starkes menschliches Teratogen, das schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht. Zudem ist Isotretinoin streng kontra-

3 GALENpharma GmbH. Fachinformation IsoGalen®; März 2022.

4 Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(8):684–96. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.

5 Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol* 2021; 60(4):451–60. doi: 10.1111/ijd.15089.

6 Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venerol* 2017; 97(2):173–81. doi: 10.2340/00015555-2535.

indiziert bei schwangeren Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (3).

### **UAW im Bereich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen (insbesondere bei jugendlichen Patienten)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen):

Arthritis, Kalzinose (Verkalkung der Sehnen und Bänder), vorzeitiger Epiphysenschluss, Exostosen (Hyperostose), verringerte Knochendichte, Tendinitis, Rhabdomyolyse

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Sakroiliitis. Ein Zusammenhang der CRMO mit der Medikation (Isotretinoin) ist möglich.

Da keine Auffälligkeiten an der Haut beschrieben wurden, keine Synovitis, Hyperostose und keine systemische Entzündungszeichen vorliegen, ist ein SAPHO-Syndrom ausgeschlossen (7).

In der Literatur (Suche acne and CRMO) finden sich zwei Berichte über schwere Verlaufsformen der Akne und einer chronischen nichtbakteriellen Osteomyelitis (CNO) bzw. einer chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CMRO). Meinzer et al. (7) beschrieben fünf neue Patienten und zehn Patienten aus der Literatur, alle waren männliche Jugendliche. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn betrug 14,8 Jahre. Neun von 15 Patienten hatten vor dem Auftreten von Acne fulminans Isotretinoin erhalten. Osteoartikuläre Symptome traten innerhalb von weniger als einem bis drei Monate nach Beginn der Acne fulminans auf. Die durchschnittliche Anzahl klinischer und radiologischer Knochenläsionen betrug 3,6 bzw. 5,6. Der Prozentsatz der Patienten mit Beteiligung von Wirbeln, Becken, Brust und Schädel betrug 40 %, 40 %, 33,3 % bzw. 6,6 %. Arthritis wurde bei 69,2 % der Patienten und Iliosakralarthritis bei 46,2 % beobachtet.

Eine CNO/CRMO im Zusammenhang mit Acne fulminans tritt überwiegend bei männlichen Jugendlichen auf und ist durch eine häufige Beteiligung des Achsenskeletts und Arthritis gekennzeichnet. Die Beobachtungen von Meinzer et al. (7) legen nahe, dass sich die epidemiologischen und klinischen Merkmale von Patienten mit CNO/CRMO im Zusammenhang mit Acne fulminans von denen allgemeiner CNO/CRMO-Kohorten unterscheiden (8). Der Zusammenhang zwischen Acne fulminans und CNO/CRMO wurde ausschließlich bei männlichen Jugendlichen beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde in den unselektierten CNO/CRMO-Kohorten über eine weibliche Dominanz berichtet (8).

Es wird auch vermutet, dass das Cutibacterium (ehemals Propionibacterium) acnes eine Rolle bei der Pathogenese von CNO/CRMO und anderen autoinflammatorischen Erkrankungen spielen könnte (8). Bei diesen Patienten konnte C. Akne häufiger aus den Knochenbiopsien isoliert werden als aus perkutanen Abstrichen. Spekuliert wird, dass möglicherweise eine genetische Veranlagung für eine beeinträchtigte Clearance von C. Aknes vorliegt, die zu einer erhöhten IL-1-beta-Produktion führt. IL-1-beta ist ein wesentliches Zytokin, das bei chronischen entzündlichen Knochenerkrankungen eine Rolle spielt (9).

In einem Fallbericht wird ein 26-jähriger Mann beschrieben, der seit zwölf Jahren an Acne conglobata und einer nicht-suppurativen diffus sklerosierenden Osteomyelitis des

7 Meinzer U, See H, Bader-Meunier B, Juillard C, Duquesne A, Melki I et al. Clinical Characteristics of Acne Fulminans Associated With Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Pediatric Patients. J Rheumatol 2020; 47(12):1793–9. doi: 10.3899/jrheum.191232.

8 Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. Rheumatology (Oxford) 2018; 57(7):1203–11. doi: 10.1093/rheumatology/key058.

9 Zimmermann P, Curtis N. The role of Cutibacterium acnes in auto-inflammatory bone disorders. Eur J Pediatr 2019; 178(1):89–95. doi: 10.1007/s00431-018-3263-2.



Unterkiefers als Teil einer chronisch rezidivierenden multifokalen Osteomyelitis des Brustbeins, der Beckenknochen und des Femurkopfes sowie einer aseptischen Arthritis des Kniegelenks, des Fibulotalargelenks und des Sternoklavikulargelenks litt (10). Die Kriterien des SAPHO-Syndroms waren erfüllt. Wiederholte chirurgische und antibiotische Behandlungen in Kombination mit hyperbarem Sauerstoff führten zu einer teilweisen Besserung. Eine vollständige Linderung und teilweises Verschwinden der szintigraphischen Läsionen wurde durch Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, Minocyclin und Isotretinoin erreicht. In dieser Falldarstellung werden die CRMO und das SAPHO-Syndrom als assoziierte Krankheiten gesehen und nicht als Folge der Behandlung mit Isotretinoin.

### Fazit

Die Kasuistik lässt einige wichtige Fragen offen. Dennoch könnte der vorliegende Fallbericht auf einen möglichen, sehr seltenen Zusammenhang zwischen CRMO und Isotretinoin hindeuten. In der Literatur werden einige wenige ähnliche Fälle von CRMO in Zusammenhang mit der Gabe von Isotretinoin beschrieben.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website [www.akdae.de](http://www.akdae.de) melden.

### Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 10 Roldán JC, Terheyden H, Dunsche A, Kampen WU, Schroeder JO. Acne with chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible as part of the SAPHO syndrome: case report. Br J Oral Maxillofac Surg 2001; 39(2):141–4. doi: 10.1054/bjom.2000.0591.

Dr. med. Michael Zieschang  
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

## Atropin (Ryjunea) – Markteinführung

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Ryjunea (Atropin-Augentropfen) ist zugelassen zur Verlangsamung der Myopie-Progression bei Kindern und jugendlichen Patienten. Die Behandlung kann bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 14 Jahren mit einer jährlichen Progressionsrate von 0,5 Dioptrien (dpt) oder mehr und mit einem Schweregrad von –0,5 dpt bis –6,0 dpt angewendet werden. Atropin wirkt als kompetitiver und reversibler Antagonist an allen muskarinischen Acetylcholinrezeptoren. Der Mechanismus, durch den Atropin die Myopie-Progression verzögert, ist nicht vollständig geklärt, aber es wird angenommen, dass er mit der Stimulierung des skleralen Gewebeumbaus/der skleralen Stärkung zusammenhängt, die die axiale Länge und die Tiefe der Glaskörperkammer reduziert.

### Markteinführung

Ryjunea wurde im Juni 2025 in der EU zugelassen und ist seit Juli 2025 in Deutschland auf dem Markt.

### Bewertung

Atropin-Augentropfen werden als Rezepturarzneimittel schon länger zur Verlangsamung der Myopie-Progression bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Mit Ryjunea ist nun ein entsprechendes Fertigarzneimittel für diese Indikation vorhanden.

Ryjunea verlangsamt die mittlere jährliche Myopie-Progression gegenüber der Kontrollgruppe um 0,132 Dioptrien (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,061–0,204;  $p = 0,0003$ ).

Ryjunea scheint relativ gut verträglich zu sein. Nur etwa 0,4 % der Patienten, die Ryjunea erhielten, brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der 24-monatigen Studie ab.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Eine multizentrische, trinationale, randomisierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studie der Phase III ist als zentrale Zulassungsstudie anzusehen (Studie SYD-101-001). Es bestanden drei Therapie-Arme, Atropinsulfat 0,01 %, Atropinsulfat 0,03 % und Vehikel. Für die Konzentration Atropinsulfat 0,03 % wurde keine Zulassung angestrebt, sodass diese Daten hier nicht berücksichtigt werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Verlangsamung des Fortschreitens der Myopie bei Kindern und Jugendlichen, basierend auf dem sphärischen Äquivalent (SE), gemessen durch zyклоpegische Autorefraktion über 24 Monate.

Die Studie schloss Patienten im Alter von 3 bis 14 Jahren ein, die folgende Kriterien erfüllten: Myopie  $-0,50$  dpt bis  $-6,00$  dpt, Astigmatismus  $\leq 1,50$  dpt, Anisometropie  $\leq 1,00$  dpt, bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) 75 Buchstaben (entspricht dem Snellen-Äquivalent 20/32) oder besser. Zusätzlich musste eines der folgenden Kriterien erfüllt werden: Ein Myopie-Fortschritt von  $-0,50$  dpt innerhalb der vorangegangenen 6 bis 12 Monate, falls die Ausgangsmyopie (SE)  $> -0,75$  dpt betrug, das Tragen von einer Brille oder Kontaktlinsen, falls die Ausgangsmyopie (SE)  $\leq -0,75$  dpt betrug.

Es wurden insgesamt 852 Patienten randomisiert, davon 44,3 % Mädchen, mit einem mittleren Alter von  $10,3 \pm 2,44$  Jahren, und zwar 283 auf Atropinsulfat 0,01 % (im Weiteren „Atropin-Arm“), 284 auf Atropinsulfat 0,03 % und 285 in den Vehikel-Arm. Es beendeten 691 Patienten die 24-monatige Therapie. Die Therapieabbruchraten waren vergleichbar zwischen den Therapie-Armen (19,7 % im Atropin-Arm und 18,7 % im Vehikel-Arm). Die Hauptgründe waren Lost-to-follow-up (6,8 %) und Widerruf der Einverständniserklärung (9,7 %).

Der Unterschied des mittleren jährlichen Fortschreitens der Myopie war zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant und betrug 0,132 dpt zugunsten des Atropin-Arms (95 % CI 0,061; 0,204;  $p = 0,0003$ ). Die Zeit bis zum Fortschreiten der Myopie um  $> 0,75$  dpt innerhalb der 24 Monate war in der Atropin-Gruppe länger als in der Vehikel-Gruppe. Es muss jedoch angemerkt werden, dass es nach Beendigung der Atropin-Therapie zu einem Rebound-Effekt kommen kann mit einer Verschlechterung der Myopie. Dazu werden die 48-Monats-Ergebnisse aus der Studie SYD-101-001 erwartet.

Bezüglich der Sicherheit wurden leicht höhere behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) im Atropin-Arm (64,9 %) gegenüber dem Vehikel-Arm (61,3 %) gemeldet. Da die nicht okulären TEAE im Vehikel-Arm höher waren (47,5 % vs. 39,4 % im Atropin-Arm), scheint Atropinsulfat eher lokale okuläre Nebenwirkungen zu verursachen. Diese wurden im Atropin-Arm bei 42,9 % der Patienten gemeldet, während sie im Vehikel-Arm bei 40,1 % auftraten.

Schwerwiegende TEAE waren zwischen den Therapie-Armen vergleichbar (Atropin-Arm 1,4 % vs. Vehikel-Arm 1,8 %). Die okulären schwerwiegenden TEAE waren ein Fall von vorübergehender Blindheit im Vehikel-Arm und ein Fall von Papillenödem im Atropin-Arm. Die systemischen TEAE waren im Atropin-Arm 15 Fälle von Kopfschmerzen und ein Fall einer Sinustachykardie, im Vehikel-Arm 15 Fälle von Kopfschmerzen, ein Fall von Schlafstörungen und ein Fall eines Ikterus.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Photophobie (23,4 %), Augenreizung (9,9 %) und verschwommenes Sehen (7,8 %).

Patienten mit spastischer Paralyse oder Down-Syndrom haben eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Atropin, die Anwendung sollte nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Hyperthermierisiko: Da die Fähigkeit zur Temperaturregulierung durch die Unterdrückung der Schweißabsonderung ggf. beeinträchtigt sein kann, muss Atropinsulfat bei hohen Umgebungstemperaturen und bei fieberigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da ein erhöhtes Hyperthermierisiko bestehen kann.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr <sup>2</sup>
0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung	1 x 1 Tropfen/Auge	959,56 € <sup>3</sup>

Stand Lauer-Taxe: 01.11.2025.  
<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>Kosten für zwei Augen.

Weiterführende Informationen

Die Atropin-Augentropfen Ryjunea wurden bislang noch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom [G-BA](#) aufgenommen.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Ryjunea](#), erschienen am 11. September 2024. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 10. November 2025 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

## Semaglutid (Rybelsus) – Markteinführung

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Rybelsus (orales Semaglutid) ist zugelassen zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Semaglutid wirkt als GLP(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptoragonist (RA). Durch Stimulation der Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonsekretion senkt es glukoseabhängig den Blutzuckerspiegel. Außerdem verlangsamt Semaglutid die Magenentleerung und verstärkt hierdurch das Sättigungsgefühl. Auf zentralnervöser Ebene soll Semaglutid die Kontrolle über das Essverhalten erhöhen und Heißhungerattacken reduzieren.

### Markteinführung

Rybelsus (orales Semaglutid) wurde im April 2020 zugelassen, ist aber erst seit 15. Juli 2025 in Deutschland erhältlich. Beim im Jahr 2021 durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren stellte der G-BA, anders als 2019 bei der Nutzenbewertung für die subkutane Darreichungsform, keinen Zusatznutzen für Semaglutid fest (1–3).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitete daraufhin eine Klage ein. 2024 entschied der erste Senat des Landessozialgerichts, dass die erneute Nutzenbewertung nicht zulässig gewesen sei (4). Daraufhin wurden die Preisverhandlungen über den Erstattungsbeitrag erneut aufgenommen (Jahrestherapiekosten siehe unten).

Subkutan appliziertes Semaglutid ist bereits seit 2018 zugelassen zur Behandlung des T2DM (Handelsname Ozempic) und seit 2022 zur Gewichtsregulierung (Handelsname Wegovy).

### Bewertung

Die aktuell verfügbare Maximaldosis von oralem Semaglutid (einmal täglich 14 mg) entspricht der niedrigsten zugelassenen Erhaltungsdosis von subkutanem Semaglutid (einmal wöchentlich 0,5 mg). Oral verabreichtes Semaglutid führte im *PIONEER-Studienprogramm* zu einer **HbA<sub>1c</sub>-Senkung** um ca. einen Prozentpunkt (7 mg: 0,9–1,2 %; 14 mg: 1,0–1,4 %). In der Dosierung von 14 mg senkte orales Semaglutid den HbA<sub>1c</sub>-Wert etwas stärker als Sitagliptin 100 mg oder Empagliflozin 25 mg und ähnlich stark wie Liraglutid (zur Signifikanz der Behandlungsunterschiede siehe Haupttext). Das **Kör-**

### Literatur

- 1 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Berlin; 15.4.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_BAnz.pdf).
- 2 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Berlin; 15.4.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf).
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. Berlin; 2.5.2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-404\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf).
- 4 Landessozialgericht Berlin-Brandenburg. L 1 KR 267/22 KL: Urteil in dem Rechtsstreit Novo Nordisk Pharma GmbH (Klägerin) gegen Gemeinsamer Bundesausschuss (Beklagter), GKV-Spitzenverband (Beigeladener). Berlin; 13.12.2024. Verfügbar unter: [https://sozialgerichtsbarkeit.brandenburg.de/sixcms/media.php/9/L\\_1\\_KR\\_267\\_22\\_KL\\_Urteil.pdf](https://sozialgerichtsbarkeit.brandenburg.de/sixcms/media.php/9/L_1_KR_267_22_KL_Urteil.pdf).

**pergewichtet** wurde innerhalb eines halben Jahres dosisabhängig um 2–4 kg reduziert. Das **Nebenwirkungsprofil** von oralem Semaglutid entspricht den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-RA. Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) waren sehr häufig (orales Semaglutid vs. Placebo: 39 % vs. 21 %). Außerdem traten Neudiagnosen oder Komplikationen diabetischer Retinopathien vermehrt auf (3,8 % vs. 2,9 %).

Hinsichtlich der **kardiovaskulären Risikoreduktion** war zum Zeitpunkt der Zulassung lediglich eine Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo gezeigt worden, jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Im Sommer 2025 wurde die deutlich größere kardiovaskuläre Endpunktstudie SOUL publiziert (5). Eingeschlossen wurden überwiegend Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, zu einem geringen Teil auch Patienten mit Niereninsuffizienz. Im Studienzeitraum von fünf Jahren traten unter oralem Semaglutid signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf als unter Placebo (12,0 % vs. 13,8 %; 95 % Hazard Ratio [HR] 0,86; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,77–0,96). Die Food and Drug Administration (FDA) erweiterte basierend auf den Studienergebnissen von SOUL die Zulassung für orales Semaglutid um die Indikation „kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Erwachsenen mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko“ (6). Eine Indikationserweiterung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ist aktuell noch nicht erfolgt (Stand: 18.11.2025).

Aus Sicht der AkdÄ ist die Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um absolut 1,8 % (entsprechend einer Number needed to treat [NNT] von 56) klinisch bedeutsam. Allerdings entsprach die Therapie der Kontrollgruppe nicht dem Behandlungsstandard in Deutschland, da in der Kontrollgruppe nur 27 % der Patienten einen SGLT-2-Inhibitor erhielten bei gleichzeitigem Verbot von GLP-1-RA.<sup>1</sup> Aus der Studie SOUL lässt sich deshalb nicht ableiten, ob durch orales Semaglutid eine vergleichbare kardiovaskuläre Risikoreduktion erreicht wird wie durch subkutan verabreichte GLP-1-RA. Klinisch interessant wäre ein Vergleich mit leitliniengerecht vorbehandelten Patienten der Kontrollgruppe (Metformin plus SGLT-2-Inhibitor). Eine solche Analyse wurde jedoch nicht publiziert. Präspezifiziert war lediglich eine Subgruppenanalyse, die untersuchte, ob mit SGLT-2-Inhibitoren vorbehandelte Patienten von der zusätzlichen Gabe von oralem Semaglutid profitieren (8). Der Behandlungsvorteil der additiven Therapie war mit 0,4 % gering und nicht signifikant (2,8 % vs. 3,2 %; HR 0,89; 95 % CI 0,71–1,11).

Zusammenfassend kann aktuell der Stellenwert von oralem Semaglutid im Vergleich zu subkutan verabreichten GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitoren nicht beurteilt werden. Dem Vorteil einer oralen Einnahme – statt der einmal wöchentlichen subkutanen Injektion von Semaglutid – steht die strikte Einhaltung der Einnahmевorschriften gegenüber (Nüchternzeit mindestens acht Stunden vor und 30 Minuten nach der Einnahme). Selbst unter Studienbedingungen wiesen aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit 2–4 % der Patienten keinerlei Exposition auf. Die Zielgruppe dieser sehr teuren Therapie (Monatskosten von fast 1000 Euro) ist nach Einschätzung der AkdÄ aktuell unklar.

5 McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 392(20): 2001–12. doi: 10.1056/NEJMoa2501006.

6 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 213051Orig1s000 – Labeling (Rybelsus); September 2019. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/213051Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213051Orig1s000lbl.pdf).

7 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung; Version 3.0; AWMF-Register-Nr. nvl-001; 15.5.2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001\\_S3\\_Typ-2-Diabetes\\_2024-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001_S3_Typ-2-Diabetes_2024-12.pdf).

8 Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, Archavaleta R, Bain SC, Bajaj HS et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. *Circulation* 2025; 151(23):1639–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545.

<sup>1</sup> Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie zu T2DM empfiehlt für Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung eine Kombination aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-RA (7).



## Studiendesign und Patientencharakteristika der Zulassungsstudien

Das **PIONEER** (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment)-Studienprogramm umfasste zum Zeitpunkt der Zulassung acht randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), die überwiegend in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden ( $n = 8842$ ). Die meisten PIONEER-Studien untersuchten fixe Titrationsschemata von oralem Semaglutid. Ausnahmen sind die Studien PIONEER 6 (Dosisreduktion bei schlechter Verträglichkeit) und PIONEER 7 (flexible Dosierung entsprechend dem erreichten  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert und der Verträglichkeit). Orales Semaglutid wurde mit Placebo, einem SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin), einem DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und einem anderen GLP-1-RA (Liraglutid) verglichen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Studiendesigns von PIONEER 1–8.

Es wurden etwa gleich viele weibliche und männliche Patienten mit T2DM eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug zwischen 55 und 66 Jahren bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer zwischen 3,5 Jahren (PIONEER 1) und 15 Jahren (PIONEER 6 und 8). Zu Studienbeginn lag der mittlere  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert zwischen 8,0 % und 8,3 %. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer hatten eine geringgradig eingeschränkte Nierenfunktion. Die Studie PIONEER 5 untersuchte gezielt Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ( $\text{GFR } 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Insgesamt wurde eine breite Population mit unterschiedlichen Hintergrundtherapien eingeschlossen (siehe Tabelle 1). Die Studienteilnehmer erhielten allerdings deutlich häufiger Sulfonylharnstoffe als es der Versorgungssituation in Deutschland entspricht: In den PIONEER-Studien wurden 32–48 % der Teilnehmer mit Sulfonylharnstoffen behandelt, während in Deutschland die Verordnung von Sulfonylharnstoffen seit Jahren rückläufig ist und 2023 nur noch einen Anteil von 4 % an den Nicht-Insulinen hatte (9). Laut dem Arzneiverordnungsreport von 2024 nehmen Sulfonylharnstoffe aktuell nur noch Platz 5 nach Metformin, SGLT-2-Inhibitoren, DPP-4-Hemmern und GLP-1-RA ein (10, 11).

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Orales Semaglutid beeinflusste den  **$\text{HbA}_{1c}$ -Wert** dosisabhängig um 0,6 bis 1,4 % (siehe Tabelle 2). Orales Semaglutid senkte in der Dosierung von 14 mg den  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert signifikant stärker als Empagliflozin (PIONEER 2) und Sitagliptin (PIONEER 3). Gegenüber Liraglutid wurde eine Nichtunterlegenheit, aber keine Überlegenheit gezeigt (PIONEER 4). In der Dosierung von 3 mg und 7 mg erfolgte nur ein Vergleich mit Sitagliptin. Orales Semaglutid war in der Dosierung von 3 mg der Therapie mit Sitagliptin nicht unterlegen, in der Dosierung von 7 mg signifikant überlegen (PIONEER 3). In der Studie PIONEER 7 erreichten mit einer flexiblen Dosierung von oralem Semaglutid mehr Patienten einen  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $< 7$  % als unter einer Fixdosis mit Sitagliptin 100 mg (58 % vs. 25 %).

Auch das **Körpergewicht** wurde dosisabhängig von oralem Semaglutid beeinflusst (Abnahme um 1,2 bis 4,4 kg, siehe Tabelle 2). In der Dosierung von 14 mg führte orales Semaglutid zu einer stärkeren Gewichtsreduktion als Sitagliptin und Liraglutid (PIONEER 3, 4). Der Behandlungsunterschied zu Empagliflozin war nicht signifikant (PIONEER 2).

9 IGES Institut GmbH. Arzneimittel-Atlas: Verbrauch – A10 Antidiabetika. Berlin; 2.12.2024. Verfügbar unter: <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/a10-antidiabetika/verbrauch/>.

10 Schulze A-K. Sulfonylharnstoffe für die Typ-2-Diabetes-Therapie: Ist der Einsatz noch sinnvoll? Deutsches Ärzteblatt International 2025 Sep 5; 22(18):A1036-A1037. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/titel/dae/2025/18/sulfonylharnstoffe-fuer-die-typ-2-diabetes-therapie-ist-der-einsatz-noch-sinnvoll-f7e163dd-670d-4e40-9671-634404483bf9>.

11 Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2024. Berlin: Springer-Verlag; 2025.

Tabelle 1: Studiendesign von PIONEER 1–8

PIONEER	Design	Semaglutid oral	Kontrolle	Population Dauer	antidiabetische Begleittherapie
1	db	3, 7, 14 mg	Placebo	n = 703 26 Wochen	keine
2	open	14 mg	SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin)	n = 822 52 Wochen	Metformin: 100 %
3	db	3, 7, 14 mg	DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	n = 1864 78 Wochen	Metformin: 100 % Sulfonylharnstoff: 47 %
4	db	14 mg	GLP-1-RA (Liraglutid)	n = 711 52 Wochen	Metformin: 100 % SGLT-2-Inhibitoren: 26 %
5	db	14 mg	Placebo	n = 324 26 Wochen	Metformin: 75 % Sulfonylharnstoff: 40 % Insulin: 35 %
6	db	14 mg (Zieldosis von 82 % erreicht)	Placebo	n = 3183 ereignisgesteuert (im Median 16 Monate)	Metformin: 78 % Insulin: 61 % Sulfonylharnstoff: 32 % SGLT-2-Inhibitor: 10 %
7	open	flexible Dosierung	DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	n = 504 52 Wochen	Metformin: 100 % Sulfonylharnstoff: 48 % SGLT-2-Inhibitor: 10 %
8	db	3, 7, 14 mg	Placebo	n = 731 52 Wochen	Insulin: 100 % Metformin: 67 %

db: doppelblind; DPP: Dipeptidylpeptidase; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist; SGLT: sodium-glucose linked transporter, Natrium-Glukose-Cotransporter.

Tabelle 2: Beeinflussung von HbA<sub>1c</sub>-Wert und Körpergewicht in den Studien PIONEER 1–5, 8

Endpunkte zu Woche 26	Semaglutid oral 3 mg	Semaglutid oral 7 mg	Semaglutid oral 14 mg	Sitagliptin 100 mg	Empagliflozin 25 mg	Liraglutid 1,8 mg
HbA <sub>1c</sub> -Senkung	0,6–0,9 %	0,9–1,2 %	1,0–1,4 %	0,8 %	0,9 %	1,1 %
Abnahme Körpergewicht	1,2–1,5 kg	2,2–2,4 kg	3,1–4,4 kg	0,6 kg	3,7 kg	3,1 kg

Im PIONEER-Studienprogramm wurde die Häufigkeit **schwerer kardiovaskulärer Ereignisse** (Tod kardiovaskulärer Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) durch die Studie **PIONEER 6** untersucht. Unter oralem Semaglutid erlitten 3,8 % und unter Placebo 4,8 % der Teilnehmer ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (Hazard Ratio 0,79; 95 % CI 0,57–1,11). Eingeschlossen wurden überwiegend Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder chronischer Niereninsuffizienz (85 %), zu einem geringen Anteil auch Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (15 %). Entsprechend dem Studienprotokoll wurde die *Nichtunterlegenheit* von oralem Semaglutid gezeigt: Ziel von PIONEER 6 war es, mit 95-prozentiger Sicherheit eine relative kardiovaskuläre Risikoerhöhung von mehr als 80 % auszuschließen. Eine *Überlegenheit* von oralem Semaglutid gegenüber Placebo ist durch die Studie PIONEER 6 nicht belegt (p für Überlegenheit = 0,17). Der pU argumentierte bei der Zulassung für einen *Klasseneffekt der GLP-1-RA*. Laut EMA war jedoch zum Zeitpunkt der Zulassung unklar, ob sich die kardioprotektiven Effekte der

subkutan verabreichten GLP-1-RA auf orales Semaglutid übertragen lassen: Die Absorption von Semaglutid ist bei oraler Gabe äußerst variabel. Bei oralem Semaglutid ist deshalb weder eine konstante Exposition beim einzelnen Patienten noch eine ausreichende Exposition bei allen Patienten gewährleistet.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse der RCT **SOUL** publiziert (5). Im Vergleich zur Studie PIONEER 6 wurden deutlich mehr Teilnehmer ( $n = 9650$  vs.  $n = 3183$ ) über eine längere Studiendauer (50 Monate vs. 16 Monate) untersucht. Zudem wurden in die Studie SOUL ausschließlich Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen. Zusätzlich zu ihrer bestehenden antidiabetischen Medikation erhielten die Patienten entweder orales Semaglutid 14 mg oder Placebo. Unter oralem Semaglutid traten bei 12,0 % und unter Placebo bei 13,8 % der Teilnehmer schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf (siehe Tabelle 3). Der absolute Behandlungsunterschied von 1,8 % war signifikant (95 % HR 0,86; 95 % CI 0,77–0,96) und erscheint klinisch relevant (NNT: 56). Von den Komponenten des kombinierten Endpunktes erreichte nur der Endpunkt „nichttödlicher Myokardinfarkt“ statistische Signifikanz. Eine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit oder Gesamtsterblichkeit ist somit durch die Studie SOUL nicht belegt. Durch den Placebo-Vergleich ist eine Einordnung in bestehende, leitliniengerechte Therapieoptionen nicht möglich: Der Nutzen von oralem Semaglutid im Vergleich zu subkutan verabreichten GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitoren ist aktuell unklar.

**Tabelle 3: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie SOUL**

	Placebo ( $n = 4825$ )	Semaglutid oral 14 mg ( $n = 4825$ )	HR (95 % CI)
primärer kombinierter Endpunkt*	13,8 %	12,0 %	0,86 (0,77–0,96)
kardiovaskulärer Tod	6,6 %	6,2 %	0,93 (0,80–1,09)
nichttödlicher Myokardinfarkt	5,2 %	4,0 %	0,74 (0,61–0,89)
nichttödlicher Schlaganfall	3,3 %	3,0 %	0,88 (0,70–1,11)
Gesamtmortalität	12,0 %	10,1 %	0,91 (0,80–1,02)

\* Tod kardiovaskulärer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall. CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil entspricht den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-RA. *Gastrointestinale Symptome* traten unter oralem Semaglutid bei deutlich mehr Patienten auf als unter Placebo (39 % vs. 21 %), am häufigsten Übelkeit (28 % vs. 10 %), Durchfall (18 % vs. 9 %) und Erbrechen (15 % vs. 3 %). Die Häufigkeit dieser Beschwerden stieg dosisabhängig an.

Patienten mit proliferativer Retinopathie waren aus den PIONEER-Studien ausgeschlossen. Neudiagnosen oder Komplikationen *diabetischer Retinopathien* traten unter oralem Semaglutid im Vergleich zu Placebo vermehrt auf (3,8 % vs. 2,9 %). Es bestand keine Assoziation zwischen der Höhe der HbA<sub>1c</sub>-Senkung und dem Risiko für eine diabetische Retinopathie. Die EMA geht von einem zusätzlichen Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie von 0,5 % bis 1 % im ersten Behandlungsjahr aus.

Der Pharmakovigilanz-Ausschuss (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam im Juni 2025 zu dem Schluss, dass NAION (nicht arteriitische anteriore ischämische Optikus-Neuropathie) eine sehr seltene Nebenwirkung von Semaglutid ist (ein zusätzlicher NAION-Fall pro 10.000 Patientenjahre) (12). Durch eine gestörte Durchblutung des Sehnervenkopfes tritt bei der NAION eine akute Minderung des Sehvermögens auf.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Die *Absorption* von oralem Semaglutid ist individuell stark unterschiedlich und kann auch beim gleichen Patienten stark fluktuieren. Patienten sollten über die Einnahmempfehlungen (unter anderem Nüchternzeit von mindestens acht Stunden und Essensabstand nach der Einnahme von mindestens 30 Minuten) aufgeklärt werden (siehe Produktinformation (13)). Bei fehlender Wirksamkeit von oralem Semaglutid gehört der Patient möglicherweise zu den 2–4 % der Patienten, die keinerlei Exposition aufweisen. Aufgrund der hohen pharmakokinetischen Variabilität lassen sich die Auswirkungen eines Wechsels zwischen oralem und subkutanem Semaglutid schwer abschätzen.
- Symptomatische Hypoglykämien* traten in der untersuchten Gesamtpopulation unter oralem Semaglutid etwas häufiger auf als unter Placebo (20 vs. 18 Episoden pro 100 Patientenjahre). Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder Sulfonylharnstoffen. Vor Therapiebeginn mit oralem Semaglutid sollte deshalb geprüft werden, ob die Insulin- oder Sulfonylharnstoffdosis reduziert werden muss.
- In der Presse wird seit 2023 vermehrt von den sogenannten „Ozempic-Babies“ berichtet: Frauen, die jahrelang nicht schwanger werden konnten, nutzten Semaglutid zur Gewichtsreduktion und wurden anschließend schwanger. Es erscheint plausibel, dass die durch GLP-1-RA erzielte Gewichtsabnahme und Verbesserung der Stoffwechsellage zu einer verbesserten Fertilität beiträgt. Orales Semaglutid ist – wie alle GLP-1-RA – in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Aufgrund der langen Halbwertszeit muss es laut Fachinformation mindestens zwei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Nach Einschätzung der AkdÄ kann das *teratogene Risiko* von GLP-1-RA aktuell nicht abschließend bewertet werden, sodass bei einer Therapie mit GLP-1-RA eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein sollte (siehe (14)).

12 European Medicines Agency. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy; 6.6.2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy>.

13 European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Rybelsus® (Semaglutid) – Product Information. Amsterdam; 17.10.2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf).

14 Dicheva-Radev S, Köberle U, Dathe K, Klinge A. „Ozempic-Babys“? – was sagt die Datenlage. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* September 2024; 51(2): 132–42. Verfügbar unter: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2024-2/132.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2024-2/132.pdf).

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr <sup>2</sup>
3 mg/7 mg/14 mg Tabletten	1 x 7 mg <sup>3</sup> 1 x 14 mg <sup>3</sup>	9733,33 € 11.355,55 €

Stand Lauer-Taxe: 15.11.2025.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>Erhaltungsdosis: 7 mg/d oder 14 mg/d, Anfangsdosis (1 Monat): 3 mg/Tag.

## Ausblick

Laut EMA (15) wird orales Semaglutid zukünftig durch eine neue Formulierung mit erhöhter Bioverfügbarkeit ersetzt, die eine niedrigere Dosis an Semaglutid (1,5 mg, 4 mg und 9 mg) (16) enthalten wird. Das Datum der Markteinführung der neuen Formulierung ist noch nicht bekannt. Vorübergehend werden beide Formulierungen auf dem Markt sein. Zudem wurden in Phase-III-Studien bereits höhere Dosierungen von oralem Semaglutid (25 mg und 50 mg) bei Patienten mit T2DM (PIONEER PLUS (17)) untersucht. Diese Dosierungen wurden von der EMA im September 2024 für die Indikation T2DM zugelassen, sind aber aktuell (Stand: 18.11.2025) noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. In den Dosierungen 25 mg und 50 mg liegen außerdem Phase-III-Studien zu Patienten mit Adipositas ohne T2DM vor (OASIS 1 (18)). Für die Indikation „Gewichtsregulierung“ ist bislang keine Zulassung erfolgt (Stand 18.11.2025).

## Weiterführende Informationen

Die Beschlussfassung des Zusatznutzens von Semaglutid (Ozempic) durch den G-BA erfolgte am 02.05.2019. Die nachfolgende erneute Nutzenbewertung (Ozempic, Rybelsus) (neue wissenschaftliche Erkenntnisse § 13, 15.04.2021) wurde mit Beschluss vom 20.03.2025 aufgehoben.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Rybelsus](#), erschienen am 27. Juli 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

- 15 European Medicines Agency. Rybelsus: Risiko von Medikationsfehlern aufgrund neuer Tablettenformulierung. EMA/141235/2024; Amsterdam, 1.8.2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/rybelsus-risk-medication-error-due-new-tablet-formulation\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/rybelsus-risk-medication-error-due-new-tablet-formulation_de.pdf).
- 16 Novo Nordisk. Fachinformation "Rybelsus® 1,5 mg/4 mg/9 mg Tabletten"; August 2024.
- 17 Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *The Lancet* 2023; 402(10403):693–704. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3.
- 18 Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023; 402(10403):705–19. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.


Dieser Artikel wurde am 21. November 2025 vorab online veröffentlicht.

# Vertriebseinstellung für Novo Nordisk-Insuline: Ende der Humaninsuline?

Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH informierte kürzlich, dass die Insuline Levemir sowie die Humaninsuline Actrapid, Actraphane und Protaphane in Deutschland nur noch bis Ende 2026 vertrieben werden.

In einem Schreiben mit dem unverfänglichen Titel „Wichtige Informationen für Ärzt:innen zu einer Anpassung des Insulinangebotes von Novo Nordisk in Deutschland“ wird angegeben, dass die **Basalinsuline** ab dem **2. Quartal 2025** bis Ende 2025 und **humane kurz wirksame Insuline** und **Mischinsuline** ab dem **1. Quartal 2026** bis Ende 2026 auslaufen (Abbildung 1). Es handle sich um eine weltweite Angebotsanpassung und gebe keine Sicherheits- oder Qualitätsbedenken.

Klinge, A.



September 2024

**Wichtige Informationen für Ärzt:innen zu einer Anpassung des Insulinangebotes von Novo Nordisk in Deutschland**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie darüber informieren, dass die **frühen Insuline** von Novo Nordisk (Levemir® sowie die Humaninsuline Actrapid®, Actraphane® und Protaphane®) **in Deutschland bis Ende 2026 auslaufen werden**.

Die Angebotsanpassung ist Teil einer **globalen Initiative von Novo Nordisk**. Auch in anderen Ländern werden frühe Therapien auslaufen, um Verfügbarkeit und Einsatz moderner Therapien weltweit zu stärken. Bitte beachten Sie, dass dieser Brief nur zu Ihrer frühzeitigen Information dient. Diese Änderungen sind nicht auf Sicherheits- oder Qualitätsbedenken zurückzuführen.

Uns ist bewusst, dass dies für einige Verordner:innen und Patient:innen eine Veränderung bedeutet. Um den **Übergang** zu erleichtern, geht Novo Nordisk in **zwei Stufen** vor:

- **Basalinsuline** laufen ab dem **2. Quartal 2025** bis Ende 2025 aus
- **humane kurz wirksame Insuline** und **Mischinsuline** laufen ab dem **1. Quartal 2026** bis Ende 2026 aus.

2026 wird auch die **Fiasp® PumpCart®** auslaufen, während NovoRapid® PumpCart® im Bestand bleibt. Eine Übersicht der von der Angebotsanpassung betroffenen Arzneimittel finden Sie im Anhang.

Wir haben das BfArM Anfang September informiert und stimmen uns eng mit den Behörden und Fachkreisen ab. Während der Übergangszeit stellen wir Ihnen frühzeitig unterstützende Materialien zur Verfügung, darunter Details zum stufenweisen Auslaufen der frühen Insuline sowie Hinweise zur Therapieumstellung.

Bitte stimmen Sie sich frühzeitig mit Ihren Patient:innen zu **geeigneten Therapiealternativen** und dem individuellen Zeitpunkt der Therapieumstellung ab.

Bei Fragen steht Ihnen unser Kundenservice unter der Telefonnummer 06131 903-1133 und der E-Mailadresse [KD\\_Service@novonordisk.com](mailto:KD_Service@novonordisk.com) zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
Novo Nordisk Pharma GmbH

Abbildung 1: Schreiben von Novo Nordisk Pharma GmbH (Stand: 27.09.2024, Quelle: BfArM (1))

## Literatur

- 1 Novo Nordisk Pharma GmbH. Wichtige Informationen für Ärzt:innen zu einer Anpassung des Insulinangebotes von Novo Nordisk in Deutschland. Mainz, September 2024. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amiInformationen/Liefereng/paesse/info\\_insuline\\_20240927.pdf](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amiInformationen/Liefereng/paesse/info_insuline_20240927.pdf).



Während der Übergangszeit stellt die Firma unterstützende Materialien zur Verfügung, darunter Details und Hinweise zur Therapieumstellung für Ärztinnen und Ärzte, damit sie mit den Patientinnen und Patienten die Therapiealternativen und den individuellen Zeitpunkt der Therapieumstellung abstimmen können.

## Humaninsuline – Rückgrat der Insulintherapie

Humaninsuline wurden in den 1980er Jahren als gentechnologisch hergestellte Alternative zu tierischen Insulinen eingeführt. Sie ersetzen in wenigen Jahren die bis dahin gebräuchlichen Rinder- und Schweineinsuline, da sie in ihrer Aminosäuresequenz identisch zum menschlichen Insulin sind. Über Jahrzehnte hinweg bildeten sie den Standard der Insulintherapie für Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes – sowohl in Deutschland als auch international.

In dieser Zeit wurden umfangreiche Erfahrungen gesammelt, Leitlinien auf ihre Anwendung abgestimmt, und Patienten auf Humaninsuline geschult. Ihre Wirkprofile sind gut charakterisiert und erlauben eine strukturierte, praxiserprobte Anwendung – insbesondere bei gut planbaren Tagesabläufen.

Für viele Patienten war und ist die Behandlung mit Humaninsulin nicht nur medizinisch erfolgreich, sondern auch emotional mit Vertrauen und Stabilität verknüpft. Eine Umstellung auf Insulinanaloga wird daher häufig abgelehnt – insbesondere, wenn kein medizinisch relevanter Grund besteht. Dies gilt umso mehr, als wissenschaftliche Daten bislang keine patientenrelevanten Vorteile von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulinen zeigen konnten.

Mit einem Verordnungsvolumen von 800 Millionen DDD in 2024 sind Insuline weiterhin die verordnungstärksten Antidiabetika in Deutschland. Etwa 97 Millionen DDD entfallen hierbei auf unterschiedliche Humaninsuline.

Nachdem bereits 2023 Sanofi verkündet hat, dass die Produktion von Insuman Basal, Rapid und Comb 25 dauerhaft eingestellt wird (2), ist davon auszugehen, dass das Ende der Humaninsuline in Deutschland eingeläutet wird. Das Handelsblatt berichtet, dass die WHO sich auf Nachfrage über diese Entwicklung beunruhigt gezeigt haben soll (3).

Die AkdÄ und die DEGAM haben bereits 2023 diese Entscheidungen kritisiert (4), da nur noch Insulinanaloga für die Diabetes-Behandlung zur Verfügung stehen. Auch wenn der Anteil von Humaninsulinen an den gesamten Insulinverordnungen nur noch etwa 20 % beträgt, führt diese Entscheidung zu einer problematischen Lage für viele Patienten mit Diabetes mellitus. Nach Auffassung von AkdÄ und DEGAM handelte es sich bei dem Vertriebsstopp von Sanofi um ein geschicktes Marketing, da es nicht belegt ist, dass Insulinanaloga den Humaninsulinen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen sind.

Kurz- und langwirksame Insulinanaloga sind zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur dann erstattungsfähig, wenn die Insulinanaloga nicht teurer sind als die Humaninsuline. Derzeit bestehen für Insulinanaloga Rabattverträge zwischen der GKV und den pharmazeutischen Unternehmen, sodass anzunehmen ist, dass die Insulinanaloga auf das Niveau der Humaninsuline rabattiert sind. Wenn die Humaninsuline peu à peu vom Markt verschwinden, wird es keine Grundlage für diese Rabattverträge mehr geben. Als Ergebnis ist wohl eine Steigerung der Kosten für die Insulinanaloga anzunehmen.

2 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Insuman® – VertriebsEinstellung Insuman® 40 I.E./ml Durchstechflaschen, Umstellung auf Insuman® 100 I.E./ml Durchstechflaschen. Version 1.0; Frankfurt, 26.3.2019. Verfügbar unter: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2019/20190326.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2019/20190326.pdf).

3 Rauffmann T. Novo Nordisk stellt Verkauf von Humaninsulinen ein. Handelsblatt, 12.10.2024. Verfügbar unter: <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/diabetes-novo-nordisk-stellt-verkauf-von-humaninsulinen-ein-01/100074751.html>.

4 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Gemeinsame Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der DEGAM zur Einstellung von Produktion und Vertrieb sämtlicher Humaninsuline durch Sanofi. Berlin, 2.6.2023. Verfügbar unter: [http://www.degam.de/files/inhalt/pdf/positionspapiere\\_stellungnahmen/positionspapier\\_neues\\_verzeichnis/2023\\_sn\\_insuline\\_sanofi.pdf](http://www.degam.de/files/inhalt/pdf/positionspapiere_stellungnahmen/positionspapier_neues_verzeichnis/2023_sn_insuline_sanofi.pdf).

5 Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2025. Berlin: Springer-Verlag; 2026; im Druck.

men. Ob dies das Ziel war oder ob es am Ende Novo Nordisk eher um den Absatz seines Blockbusters Ozempic geht, lässt sich nur mutmaßen. Ein Schelm, wer Böses denkt.

### **Patienten umstellen – aber worauf?**

Die Einstellung der Produktion der Humaninsuline durch Sanofi und Novo Nordisk bedeutet für die betroffenen Patienten eine Umstellung der Therapie, die die Adhärenz und den Therapieerfolg kompromittieren könnte. Da nur noch die Humaninsuline von Lilly auf dem Markt verbleiben, wird eine Weiterbehandlung mit Humaninsulinen nicht für alle Patienten möglich sein. Es bleibt dann lediglich die Möglichkeit eines Wechsels auf ein Insulinanalogon bzw. beim Typ 2 Diabetes mellitus auf andere Antidiabetika. Dies bedeutet auch für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte einen großen Aufwand.

### **Interessenkonflikte**

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge

# Surrogatparameter – kritisch betrachtet

Übersetzt aus dem Spanischen und redaktionell zusammengefasst (1)

## Einleitung

Das zentrale Ziel jeder therapeutischen Intervention besteht darin, in der vorgesehenen Zielpopulation den klinisch relevanten Effekt zu erzielen, für den sie entwickelt wurde – und dies bei akzeptablem Risiko sowie angemessenen Kosten. Die Methodik zur Bestimmung des Wirksamkeitsgrades ist daher von entscheidender Bedeutung, da sie unmittelbar die Entscheidungen von Ärztinnen und Ärzten, Patientinnen und Patienten sowie Gesundheitsinstitutionen beeinflusst.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts etablierten sich randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Doppelblindverfahren sowie Placebo und aktive Kontrollgruppen als die verlässlichsten Methoden zur Herstellung kausaler Zusammenhänge zwischen Interventionen und klinischen Effekten. Diese methodischen Elemente allein reichen jedoch nicht aus, um den Nutzen einer Behandlung zu garantieren; vielmehr muss die Robustheit der verwendeten Endpunkte überprüft werden.

---

**„Es gibt keinen Ersatz für Sicherheit.“**  
**Robert Temple, MD (1999)**

---

Bis in die frühen 2010er Jahre galt die Verwendung von Endpunkten mit hoher klinischer Relevanz für die Beurteilung von Studien mit Bedeutung für regulatorische Maßnahmen als Standard. Diese „harten“ Endpunkte – etwa Gesamtüberleben, Inzidenz von Myokardinfarkten, Häufigkeit der diabetischen Retinopathie, Frakturrisiko oder Lebensqualität – sind für Patientinnen und Patienten direkt relevant, jedoch häufig zeitaufwendig und kostenintensiv zu erheben. Vor diesem Hintergrund haben sich regulatorische Anforderungen verschoben: Surrogatendpunkte, die theoretisch mit harten Endpunkten korrelieren und leichter sowie schneller messbar sind, gewinnen zunehmend an Bedeutung, obwohl ihre klinische Relevanz eingeschränkt bleibt.

Dieser Artikel aus dem Heft von BIT Navarra verfolgt das Ziel, zentrale Konzepte zu klären, Vor- und Nachteile gegenüberzustellen, die Auswirkungen dieses methodischen Wandels auf die biomedizinische Forschung zu beschreiben und die Folgen für die klinische Praxis zu reflektieren.

## Vorläufige Definitionen

In der Fachliteratur existieren zahlreiche, teils überlappende Begriffe (biologischer Marker, Biomarker, Surrogatmarker, Surrogatvariable, Zwischenvariable). Das NIH (2001) schlug ein vereinfachtes konzeptionelles Modell vor, das hier zugrunde gelegt wird:

- **Klinischer Endpunkt:** Direkte Erfassung für die Studie relevanter Ereignisse wie Überleben, Morbidität oder Lebensqualität. Über die Einordnung von Zwischenvariablen als klinische Endpunkte besteht kein Konsens.

Sohns, F.

Zieschang, M.

## Literatur

### 1 Original (Spanisch):

Saiz Fernández LC. Variables subrogadas y aprobación acelerada de medicamentos: ¿Hacia la inversión de la carga de la prueba? Bol Inf Farmacoter Navarra 2025;32(1):1-17. doi:10.54095/BITN20253201. Verfügbar unter: [http://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+32/Vol+32+N+1.htm](http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+32/Vol+32+N+1.htm).

### Deutsche Übersetzung (intern):

Saiz Fernández LC. Surrogatvariablen und beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Auf dem Weg zur Umkehr der Beweislast? Bol Inf Farmacoter Navarra 2025;32(1):1-17.

- **Biomarker:** Objektiv messbare Merkmale, die biologische Prozesse, pathogene Vorgänge oder pharmakologische Reaktionen anzeigen. Sie können prognostisch (therapieunabhängig verlaufsprädiktiv) oder prädiktiv (Vorhersage der Therapieantwort) sein.
- **Surrogatendpunkt:** Ein Maß, das klinischen Nutzen oder Schaden vorhersagen soll und den klinischen Endpunkt ersetzt, wenn eine direkte Messung unpraktisch oder nicht durchführbar ist. Alle Surrogate sind Biomarker, jedoch nicht alle Biomarker Surrogate. Ein Effekt auf ein Surrogat hat für Patientinnen und Patienten keinen intrinsischen Wert. Beispiel: HbA<sub>1c</sub> als Surrogat für diabetesbedingte Makro- und Mikroangiopathien.

### Zweck und Einsatz von Surrogatparametern

Der Einsatz von Surrogatparametern in Zulassungsstudien hat deutlich zugenommen: Während in den 1990er Jahren weniger als die Hälfte der Studien Surrogatendpunkte verwendeten, lag der Anteil 2017 bereits bei rund 60 %.

Die Gründe sind überwiegend pragmatisch: Verkürzung von Studiendauer, Reduktion von Kosten und Komplexität, beschleunigter Patientenzugang zu Innovationen sowie potenziell geringere Arzneimittelpreise. Darüber hinaus ermöglichen Surrogate Einblicke in Krankheitsmechanismen, insbesondere bei multifaktoriellen Erkrankungen, und eignen sich für explorative Phase-II-Studien. Viele Surrogate sind kontinuierliche Variablen und können zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden, etwa onkologische Biomarker.

---

*„Statistik allein kann unvollständiges Wissen nicht ersetzen.“ (1)*

---

### Validitätsanforderungen

Prentice (1989) formulierte drei klassische Kriterien:

1. Das Surrogat muss den klinischen Endpunkt vorhersagen.
2. Es muss den gesamten Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt erfassen.
3. Die Intervention muss sowohl auf das Surrogat als auch auf den klinischen Endpunkt einen signifikanten Effekt zeigen.

Eine bloße Korrelation reicht nicht aus; erforderlich ist die Vorhersagefähigkeit. In der Praxis sind nur wenige Surrogate streng validiert. Analysen zeigen, dass Surrogate häufig als primäre Endpunkte eingesetzt werden, ohne dass ihre Validität hinreichend begründet ist. Zudem ist die Validität meist spezifisch für bestimmte Substanzen oder Wirkstoffklassen und nicht ohne Weiteres übertragbar.

### Ideale Merkmale eines Surrogatendpunktes

- verlässlich und reproduzierbar
- verfügbar für den klinischen Gebrauch
- einfach zu quantifizieren
- sensitiv und spezifisch
- Dosis-Wirkungsbeziehung sagt wirklich das Risiko voraus
- biologisch plausibel

- Unterscheidung zwischen normalen und pathologischen Werten
- einfach zu überwachen
- korreliert mit dem Behandlungserfolg
- ermöglicht einen klinisch relevanten Unterschied zu finden

## Regulatorische Perspektiven

### FDA

Das Accelerated Approval Programm (seit 1992) akzeptiert neben validierten Surrogaten auch „reasonably likely“ Surrogate. Bestätigungsstudien werden jedoch oft nicht fristgerecht abgeschlossen, und Sanktionen sind selten. Nur ein kleiner Teil der so zugelassenen Medikamente weist später einen zusätzlichen klinischen Nutzen auf.

### EMA

Die EMA bietet beschleunigte Verfahren wie Conditional Marketing Authorisation und Accelerated Assessment. Zwischen 2011 und 2018 basierten 90 % der beschleunigten Zulassungen auf Surrogaten, häufig ohne unabhängige Validierungsstudien. Das Konzept „reasonably likely“ wird auch hier angewandt, jedoch ohne konsistente Begründung in öffentlichen Berichten.

### Europäische Entwicklungen

Das Paradigma der „adaptive pathways“ sieht eine frühere Markteinführung bei schwächerer Evidenz vor und integriert Real World Daten. Diese sind jedoch anfälliger für Verzerrungen. Das Vorgehen bedeutet faktisch eine Umkehrung der Beweislast: Wirksamkeit wird angenommen, bis ein negatives Ergebnis vorliegt.

### Deutscher Ansatz (IQWiG/G BA)

Deutschland verfolgt eine restriktivere Haltung. Surrogate werden nur akzeptiert, wenn sie in der relevanten Zielpopulation validiert sind und quantitative Schwellenwerte erfüllen (z. B.  $R \geq 0,85$  für das untere Konfidenzintervall des Korrelationskoeffizienten). Viele von EMA und FDA akzeptierte Surrogate wurden nie unabhängig bewertet.

## Beispiele für Surrogatendpunkte in klinischen Studien und deren regulatorische Bedeutung

### HIV

Frühe antiretrovirale Zulassungen basierten auf Surrogaten wie Viruslast (RNA) und CD4-Zellzahl. Die Viruslast etablierte sich als bevorzugter Surrogatparameter, da sie mit klinisch relevanten Endpunkten wie Progression zu AIDS und Gesamtmortalität korrelierte. Langfristige Studien bestätigten die Validität – ein Beispiel für ein erfolgreiches Surrogat.

### Hepatitis C

Die anhaltende virologische Antwort (SVR; sustained virologic response) wird häufig als Surrogatendpunkt verwendet, ihre Validierung durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ist jedoch nicht eindeutig. Cochrane-Analysen zu direkten antiviralen Wirkstoffen (DAA) zeigten zwar eine signifikante Senkung der Viruslast, lieferten jedoch keine ausrei-

chende randomisierte Evidenz darüber, in welchem Ausmaß SVR langfristige klinische Endpunkte wie Morbidität oder Mortalität beeinflusst. Befürworter verweisen auf Beobachtungsstudien, die Verbesserungen hinsichtlich Entzündung, Fibrose sowie klinischer Outcomes nahelegen. Kritiker betonen hingegen, dass Beobachtungsdaten keine formale Validierung ersetzen können; zudem sind späte Rückfälle dokumentiert.

### **SARS-CoV-2 (COVID-19)**

Bei mRNA-Impfstoffen wurde in den USA die Immunantwort in Form neutralisierender Antikörpertiter als Grundlage für Emergency Use Authorizations (EUA) Erweiterungen (Kinder, Booster) herangezogen. Diese Immunmarker sind jedoch nicht hinreichend validiert, um klinische Wirksamkeit zuverlässig vorherzusagen – eine Einschränkung, die sowohl von Herstellern als auch von der FDA anerkannt wurde. Die EMA erteilte bedingte Zulassungen und Indikationserweiterungen auf Basis immunologischer Endpunkte und Infektionsinzidenz, wies jedoch ausdrücklich auf die Limitationen immunologischer Parameter hin und forderte Zurückhaltung bei deren Interpretation.

### **Arterielle Hypertonie**

Frühe Antihypertensiva wurden eingeführt, bevor robuste klinische Daten zur Blutdrucksenkung und deren kardiovaskulären Auswirkungen vorlagen. Epidemiologische und kontrollierte Studien der 1970er/1980er Jahre belegten, dass Blutdrucksenkung durch verschiedene Wirkstoffklassen klinische Vorteile bringt. Das Design der Ursprungsstudien ist jedoch grundsätzlich anders als heute üblich: Frühe Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit sehr hohen Ausgangswerten ( $> 170$  mmHg systolisch) ein und nutzten häufig Placebo. Heute stellen sich Fragen zu intensivierten Zielwerten in anderen Populationen (z. B. normotensive oder ältere multimorbide Patienten), bei denen der Nutzen-Risiko-Spielraum enger ist. Cochrane-Reviews fanden bislang keinen klaren klinischen Vorteil intensiver Zielwerte ( $< 135/85$  mmHg) gegenüber konventionellen Bereichen.

### **Dyslipidämie**

Epidemiologische Daten zeigen eine Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und reduziertem Risiko für ischämische Herzerkrankungen. Das praktische Ausmaß des Nutzens bleibt jedoch umstritten: Übersichten zu Statinen dokumentieren nur geringe absolute Risikoreduktionen (Mortalität 0,8 %, Myokardinfarkt 1,3 %, Schlaganfall 0,4 %). Eine konsistente Relation zwischen LDL-C-Reduktion und klinischen Endpunkten konnte nicht nachgewiesen werden. Studien mit ausgeprägter LDL-C-Senkung (z. B. AURORA, CORONA) zeigten keinen Vorteil hinsichtlich Morbidität oder Mortalität. Auch PCSK9 Inhibitoren und Ezetimib führten trotz starker LDL-Reduktion nicht konsistent zu Mortalitätsvorteilen; Torcetrapib erhöhte sogar die Mortalität, obwohl es LDL senkte und HDL steigerte. Das methodische Prinzip, Patientinnen und Patienten randomisiert unterschiedlichen LDL-Zielwerten zuzuweisen und klinische Endpunkte zu vergleichen, wurde bislang kaum umgesetzt. Zudem kontrolliert die Industrie viele Studien, und der Zugang zu Daten für unabhängige Analysen ist eingeschränkt.



### Diabetes mellitus

Die Kontrolle von Glukose bzw. HbA<sub>1c</sub> gilt als zentraler Surrogatparameter, doch epidemiologische Verbindungen zu kardiovaskulären Endpunkten sind nicht zuverlässig. Die Studien ACCORD und ADVANCE zeigten keine Mortalitätsreduktion oder signifikante Verringerung schwerer kardiovaskulärer Komplikationen durch intensivierte Glukoseziele. Einige Antidiabetika erhöhten sogar das kardiovaskuläre Risiko trotz HbA<sub>1c</sub>-Senkung (z. B. Rosiglitazon). Metaregressionen fanden keine Assoziation zwischen HbA<sub>1c</sub>-Absenkung und Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; neuere Übersichten bestätigen die eingeschränkte Validität von HbA<sub>1c</sub> für klinisch relevante Endpunkte.

### Osteoporose

Therapien zur Knochengesundheit stützten sich traditionell auf die Steigerung der Knochendichte (BMD) und die Reduktion morphometrischer Wirbelfrakturen als Surrogatendpunkte. Hochwertige Evidenz zeigt jedoch, dass eine BMD-Zunahme nicht zwangsläufig zu weniger klinisch relevanten Frakturen führt. Natriumfluorid erhöhte zwar die BMD, führte jedoch gleichzeitig zu mehr Frakturen außerhalb der Wirbelsäule. Nur ein Drittel der radiologisch nachgewiesenen Wirbelfrakturen ist symptomatisch, sodass die Lebensqualität nur schlecht mit morphometrischen Frakturen korreliert. In Navarra führte ein Projekt zur Überprüfung und Optimierung der Prophylaxe kortikosteroidinduzierter Osteoporosen zu dem Ergebnis, dass klinisch relevante Frakturen durch medikamentöse Maßnahmen nicht reduziert wurden. Osteoporoseprävention und -therapie bei Patientinnen und Patienten mit langfristiger Kortikosteroidtherapie sollten daher in vielen Fällen nicht mehr neu begonnen oder bei laufender Therapie überprüft werden (lokale Weisung des „Health service“ von Navarra 09/2024), da der Nachweis eines klinisch relevanten Frakturschutzes häufig fehlt.

### Alzheimer-Krankheit

Die Debatte um Surrogatendpunkte entzündete sich 2021 erneut: Die FDA genehmigte Aducanumab für frühe Alzheimer-Stadien im Rahmen des Accelerated Approval basierend auf der Amyloid-beta-Reduktion als Surrogat, mit der Einschätzung, dies sei „reasonably likely“ mit klinischem Nutzen verknüpft. Das Beratungsgremium der FDA sprach sich jedoch einhellig gegen diese Entscheidung aus und bewertete den klinischen Nutzen als hochgradig unsicher; die beobachteten Unterschiede im CDR-SB waren gering. Die EMA lehnte die Zulassung im Dezember 2021 ab. Lecanemab erhielt nach erneuter Prüfung eine Zulassung, zeigte jedoch nur minimale Verbesserungen im CDR-SB (0,45 Punkte; klinisch relevanter Bereich 1,0–2,5 Punkte). Donanemab weist ähnliche Limitationen auf; zusätzlich bestehen Sicherheitsbedenken (z. B. hämorrhagische Ereignisse) bei dieser Wirkstoffklasse. Diese Fälle verdeutlichen die Notwendigkeit strengere Mindestkriterien vor der Zulassung kostenintensiver, potenziell riskanter Therapien mit unsicherem klinischem Nutzen festzulegen.

### Onkologie und Surrogatendpunkte

Im Bereich der Onkologie haben Surrogatendpunkte in den letzten Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen. Während die FDA in den 1980er Jahren überwiegend harte klini-

sche Endpunkte wie Gesamtüberleben, Symptomlinderung oder Lebensqualität verlangte, stützen sich heutige beschleunigte Zulassungen häufig auf Surrogatparameter wie das progressionsfreie Überleben (PFS) oder das objektive Tumoransprechen. Zwischen 2000 und 2016 basierten zahlreiche Zulassungen auf solchen Endpunkten.

---

***„Nur 20% der im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens zugelassener Krebsmedikamente weisen einen Nutzen für das Gesamtüberleben auf.“ (1)***

---

Die Evidenzlage ist jedoch problematisch: Nur etwa 12 % der Validierungsstudien zu onkologischen Surrogaten zeigen eine hohe Korrelation mit dem Gesamtüberleben. PFS weist keine überzeugende Beziehung zur Lebensqualität auf, und der mediane Überlebensvorteil lag in einigen Analysen lediglich bei 2,4 Monaten. Weniger als die Hälfte der im Rahmen beschleunigter Verfahren zugelassenen Medikamente konnte langfristig einen klinischen Nutzen bestätigen; viele Nachfolgestudien wurden verzögert oder gar nicht durchgeführt. In Europa waren zwischen 2014 und 2016 zahlreiche zugrunde liegende Studien nicht randomisiert oder wiesen ein hohes Bias-Risiko auf. Trotz dieser Schwächen bleiben regulatorische Bewertungen häufig optimistisch: Nur rund 20 % der onkologischen Wirkstoffe, die über Accelerated Approval zugelassen wurden, belegten später einen Überlebensvorteil. Initiativen wie Common Sense Oncology fordern daher eine Rückbesinnung auf patientenrelevante Endpunkte sowie strukturelle Änderungen in Forschung, Ausbildung und Versorgungspfaden.

### **Bedingte Zulassung am Beispiel Ataluren**

Ein prägnantes Beispiel für die Risiken vereinfachter Zulassungsverfahren ist Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie. 2014/2015 erhielt der Hersteller in Spanien eine bedingte Zulassung, obwohl die Evidenzlage unzureichend war. Die spanische Gesundheitsbehörde verweigerte 2015 die Finanzierung, was 2017 bestätigt wurde. 2019 führte der Zugang zu diesem Medikament zu intensiven öffentlichen Debatten. Im Jahr 2024 empfahl die EMA schließlich die Nichtverlängerung der Zulassung aufgrund fehlender Wirksamkeit.

---

***„Der frühzeitige Zugang zu einem Medikament ist nicht immer gleichbedeutend mit einem klinischen oder sozialen Nutzen.“ (1)***

---

Die Zulassung beruhte auf der Annahme, dass Ataluren die Produktion von Mikrodystrophin steigert – ein Surrogatparameter, der als potenzieller Marker für klinischen Nutzen interpretiert wurde. Dieser molekulare Effekt ließ sich jedoch in den nachfolgenden Studien nicht in patientenrelevante Verbesserungen wie gesteigerte Mobilität, verzö-

gerte Krankheitsprogression oder bessere Lebensqualität übersetzen. Damit erhielten Patientinnen und Patienten ein teures, ineffektives und nicht nebenwirkungsfreies Präparat – Ressourcen, die sinnvoller in Forschung oder sozialmedizinische Dienste für diese komplexe Patientengruppe hätten investiert werden können. Die Geschichte von Ataluren verdeutlicht, dass früher Zugang nicht gleichbedeutend mit klinischem oder gesellschaftlichem Nutzen ist.

### Risiken beschleunigter Zulassungen

Alle Arzneimittel können Nebenwirkungen verursachen; in der klinischen Praxis treten häufig unerwartete Ereignisse auf, die in Studien nicht erkannt wurden. Wird die Forschungsphase verkürzt, gelangen Produkte mit unzureichender Wirksamkeit und Sicherheit auf den Markt. Historische Beispiele für surrogatbasierte Zulassungen mit späteren Einschränkungen oder Rücknahmen sind:

- Rosiglitazon: Senkung von HbA<sub>1c</sub>, jedoch erhöhte Herzinsuffizienzrate.
- Clofibrat: Cholesterinsenkung, jedoch erhöhte Mortalität.
- Natriumfluorid: Erhöhung der Knochenmineraldichte, jedoch mehr nicht vertebrale Frakturen.

Bis September 2023 hatte die EMA acht und die FDA 26 Indikationsrücknahmen im onkologischen Bereich nach Accelerated Approvals vorgenommen.

---

***„Eine einfache Korrelation reicht nicht aus, um Surrogatendpunkte zu validieren.“ (1)***

---

### Kritische Betrachtung klinischer Studien

Randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien – das „Erbe Cochrane's“ – gelten weiterhin als Goldstandard zur Sicherung interner Validität. Heute werden sie jedoch als langsam, starr, kostenintensiv und mit eingeschränkter externer Validität kritisiert. Neue Ansätze wie Big Data, künstliche Intelligenz, pragmatische Designs und Modellierungen versprechen größere Datenmengen, Real-World-Evidenz, Geschwindigkeit und geringere Kosten. Diese Dynamik steht im Zusammenhang mit der Verschiebung von klassischen klinischen Endpunkten hin zu Surrogatparametern. Die Gefahr besteht darin, sich von scheinbar präzisen Messungen blenden zu lassen, obwohl belastbare Ergebnisse entscheidend sind. Beobachtungsdaten spielen eine wichtige Rolle bei der Sicherheitsbewertung und können klinische Studien sinnvoll ergänzen. Werden sie jedoch zur primären Evidenzquelle für Zulassungen erhoben, steigt das Risiko verzerrter Schlussfolgerungen. Wenn Zulassungsbehörden zugleich beschleunigte Verfahren unterstützen, droht ihre gesellschaftliche Schutzfunktion in den Hintergrund zu treten.

---

***„Oftmals werden bestätigte Studien nicht veröffentlicht, und der Nutzen der durchgeführten Studien ist nicht ermutigend.“ (1)***

---

## Schlussfolgerungen

- Surrogatparameter dienen der indirekten Abschätzung klinischer Effekte, wenn eine direkte Messung nicht praktikabel oder effizient ist. Sie besitzen für Patientinnen und Patienten keinen intrinsischen Wert und erfordern daher eine sorgfältige Validierung.
- Nur eine Minderheit der in klinischen Studien eingesetzten Surrogate weist eine robuste Validierung auf. Dennoch akzeptieren Zulassungsbehörden im Rahmen beschleunigter Verfahren (Accelerated Approval, Conditional Marketing Authorisation) häufig unzureichend validierte Surrogatendpunkte.
- Surrogate werden in der klinischen Praxis breit verwendet. Beispiele für eine erfolgreiche Validierung finden sich etwa bei Hypertonie oder HIV. Demgegenüber bestehen erhebliche Unsicherheiten bei anderen Indikationsgebieten, darunter Infektionskrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose oder Demenz.
- Studien zur Bewertung onkologischer Therapien zeigen häufig schwer interpretierbare Ergebnisse, ein hohes Risiko für Bias sowie eine geringe Korrelation mit patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtüberleben oder Lebensqualität.
- Die europäische Zulassungsstrategie für Arzneimittel legt den Schwerpunkt auf einen raschen Zugang und verschiebt die bestätigende Evidenz auf nachfolgende Studien. Diese werden jedoch häufig nicht abgeschlossen oder gar nicht initiiert, sodass belastbare Daten fehlen.
- Ein breiter früher Zugang zu Arzneimitteln in einer unvollständigen Bewertungsphase erhöht das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und erschwert die Implementierung geeigneter Gegenmaßnahmen.
- Die Arzneimittelbewertung befindet sich derzeit in einem tiefgreifenden Wandel. Trotz neuer regulatorischer Paradigmen bleibt die Notwendigkeit bestehen, Nutzen und Risiken zukünftiger Therapien auf der Grundlage zuverlässiger Evidenz aus gut konzipierten klinischen Studien zu beurteilen.

## Literaturhinweis

Die Originalarbeit in spanischer Sprache (1) enthält eine umfassende Literaturangabe; im Originaltext finden sich u. a. Quellen zu Definitionspapieren des NIH, FDA-Richtlinien, systematischen Übersichten zu Surrogatvalidierung, Cochrane-Reviews zu HCV, COVID-Impfungen, Reviews zu Blutdruck und Lipid-Zielen, Studien zur Alzheimer-Immuntherapie, sowie zahlreiche Studien und Übersichtsartikel zur Accelerated-Approval-Praxis und deren Folgen.

## Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Friederike Sohns

Dr. med. Michael Zieschang

## Mitglieder der AkdÄ

### Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat sich in seiner Sitzung am 18./19. September 2025 gerne dem Vorschlag des Vorstands der AkdÄ angeschlossen und beschlossen, **Herrn Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, ehemaliger Vorsitzender der AkdÄ**, in Würdigung seines langjährigen herausragenden Engagements zum Ehrenmitglied der AkdÄ zu ernennen. Am Vorabend der Mitgliederversammlung 2025 überbrachten Frau Dr. med. Lundershausen, Vizepräsidentin der Bundesärztekammer, und Herr Prof. Dr. med. Mühlbauer, AkdÄ-Vorsitzender, gemeinsam herzliche Glückwünsche.



© privat

### Prof. Dr. med. Heike Rittner

Frau Professorin Dr. med. Heike Rittner wurde mit Semesterbeginn 2025 zur Prodekanin für den Bereich akademische Angelegenheiten an der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg ernannt.

#### ■ Vita

### Die AkdÄ heißt die folgenden neuen ordentlichen Mitglieder willkommen:

#### Univ.-Prof. Dr. med. Astrid Bertsche

- Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt: Neuropädiatrie
- Abteilungsleiterin der Abteilung für Neuropädiatrie und Stoffwechselkrankheiten, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald KdÖR
- Vita



© Universitätsmedizin Greifswald

#### Prof. Dr. med. Udo Bonnet

- Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie | Zusatz-Weiterbildung: Suchtmedizinische Grundversorgung
- Chefarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Evangelischen Krankenhaus Castrop-Rauxel
- Vita

#### Prof. Dr. med. Simone Hettmer

- Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinikdirektorin, Klinik für Poliklinik für Pädiatrie I, Universitätsmedizin Halle
- Vita

**Dr. med. Jana Husemann**

- Fachärztin für Allgemeinmedizin | Zusatz-Weiterbildung: Notfallmedizin
- niedergelassen in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis Hamburg, St. Pauli
- **Vita**



© Maximilian Probst

**Prof. Dr. med. Renke Maas**

- Facharzt für Klinische Pharmakologie
- Professur für Arzneimitteltherapiesicherheit und Klinische Pharmakologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- **Vita**



© privat

**Prof. Dr. med. Beate Müller**

- Fachärztin für Allgemeinmedizin
- Direktorin Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln, Universität zu Köln
- **Vita**



© Michael Wodak/MedizinFotoKöln

**Prof. Dr. med. Tim Niehues**

- Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt: Kinder- und Jugend-Hämatologie und -Onkologie | Zusatz-Weiterbildung: Allergologie, Immunologie, Kinder- und Jugend-rheumatologie
- Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld (HKK)
- **Vita**



© Helios Kliniken GmbH

**Dr. med. Wolfgang Paulus**

- Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Schwerpunkt: Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin
- Leiter der Beratungsstelle für Reproduktionstoxikologie an der Universitäts-Frauenklinik Ulm
- **Vita**



© privat

**Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth**

- Facharzt für Klinische Pharmakologie
- Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover
- **Vita**

**PD Dr. med. Michael von Brevern**

- Facharzt für Neurologie
- niedergelassen im Neurologischem Zentrum Berlin (Gemeinschaftspraxis mit Dr. Martina Müngersdorf)
- **Vita**



© privat



## Die AkdÄ heißt die folgenden neuen außerordentlichen Mitglieder willkommen:

### Dr. med. Tim Andermann

- Facharzt für Innere Medizin
- Funktionsoberarzt, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Intensivmedizin mit dem Arbeitsbereich Schlafmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- [Vita](#)



© privat

### Dr. med. Detlev Gora-Mönks

- Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie sowie Rheumatologie
- tätig am KfH-Medizinisches Versorgungszentrum Bremen-West
- [Vita](#)



© privat

### PD Dr. med. Johanna Hammersen

- Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Zusatz-Weiterbildung: Kinder- und Jugend-Endokrinologie und -Diabetologie
- Oberärztin/Ärztliche Leitung Hochschulambulanz, Kinder- und Jugendklinik, Uniklinikum Erlangen
- [Vita](#)

### Prof. Dr. med. Kai O. Hensel, PhD

- Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin | Schwerpunkt: Neonatologie | Zusatz-Weiterbildung: Kinder- und Jugend-Gastroenterologie sowie Notfallmedizin
- Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Universitätsklinikum Wuppertal
- [Vita](#)



© privat

### PD Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Bettina Hohberger

- Fachärztin für Augenheilkunde
- Oberärztin und Molekularmedizinerin an der Augenklinik, Uniklinikum Erlangen
- [Vita](#)

### Prof. Dr. med. Eckhart Kämpgen

- Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten | Zusatz-Weiterbildung: Allergologie
- Leitung Dermatologikum Berlin
- [Vita](#)

### Dr. med. Alexandra Köhler

- Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Zusatz-Weiterbildung: Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin
- Oberärztin in der Funktion der Kreißsaaloberärztin und Oberärztin für ambulante Geburtsmedizin, Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena
- [Vita](#)



© UKJ

**Prof. Dr. med. Hagen Loertzer**

- Facharzt für Urologie | Zusatz-Weiterbildung: Medikamentöse Tumorthherapie
- Chefarzt und Zentrumsleiter, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Westpfalz-Klinikum GmbH
- [Vita](#)

**Prof. Dr. med. Dipl.-Kfm. Heiko Rühl**

- Facharzt für Transfusionsmedizin | Zusatz-Weiterbildung: Hämostaseologie
- Ärztlicher Leiter des MVZ Venusberg am Universitätsklinikum Bonn sowie Geschäftsführender Oberarzt, Klinische Zelltherapie und Hämostaseologie, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn
- [Vita](#)



© Johann F. Saba

**Prof. Dr. med. Stefan Vordenbäumen**

- Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie sowie Rheumatologie | Zusatz-Weiterbildung: Immunologie
- Chefarzt, Klinik für Innere Medizin/Rheumatologie, St. Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank
- [Vita](#)



© St. Elisabeth-Hospital Meerbusch

Die AkdÄ

# Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

(<https://www.akdae.de/fortbildung#c25603>)



## AkdÄ-Fortbildungstag 2025 | Archiv-Webinar – jetzt online

### Verfügbar bis 30.11.2026

Erstmals werden Vorträge des AkdÄ-Fortbildungstages auch online zur Verfügung gestellt. Das Archiv-Webinar ist von der Ärztekammer Berlin mit **3 Fortbildungspunkten** anerkannt und enthält vier Videos sowie Begleitfragen zu den Themen:

- **Gewichtsabnahme durch GLP-1-Agonisten?**  
Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg, stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ
- **Leitlinien: Was steckt dahinter – Evidenz oder Evidenz?**  
Dr. med. Natascha Einhart, Berlin, Referentin, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik der Bundesärztekammer
- **Cannabisarzneimittel zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen und Schmerzen bei Krebserkrankungen**  
Prof. Dr. med. Heike Rittner, Würzburg, Mitglied der AkdÄ
- **Aktuelle Themen und Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz**  
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin, Referentin Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik der Bundesärztekammer

#### Wissenschaftliche Leitung und Moderation:

Professor Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen, Vorsitzender der AkdÄ

Anmeldung: <https://aerzteblatt.de/7dq8>



## Fortbildungsveranstaltung in Stuttgart

Kooperation zwischen der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg und der AkdÄ während des 60. Ärztekongresses im Rahmen der Fachmesse Medizin

31.01.2026, 14:00–18:00 Uhr

Internationales Congresscenter Stuttgart, Messeplazza 1, 70629 Stuttgart

- **Depressive Störungen bei Kindern und Jugendlichen**  
PD Dr. med. Martina Pitzer, Eltville, Mitglied des Vorstands der AkdÄ
- **Gewichtsreduktion mit GLP-1-Agonisten?**  
Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg, stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ
- **Neue Arzneimittel – eine kritische Bewertung**  
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling, Titisee-Neustadt, Mitglied der AkdÄ

**Moderation:** Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling, Titisee-Neustadt, Mitglied der AkdÄ

**Anmeldung:** <https://www.aerztekongress-stuttgart.de/frontend>

## AkdÄ-Fortbildungstag in Berlin

### „Rationale Pharmakotherapie – Unabhängige Arzneimittelinformationen“

Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer Berlin beantragt worden

21.02.2026, 10:00–14:00 Uhr

Kaiserin-Friedrich-Stiftung, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Programm:

- **Weniger ist manchmal mehr – Nutzen und Risiken von Deprescribing**  
Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Wuppertal, Mitglied der AkdÄ
- **Neue Arzneimittel – eine kritische Bewertung**  
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen, Vorsitzender der AkdÄ
- **Von Cortison bis CAR-T-Zellen – Bewährtes und Neues in der Therapie rheumatischer Erkrankungen**  
Prof. Dr. med. Uta Syrbe, Berlin, Mitglied der AkdÄ
- **Evidenzbasiertes Management beim Kinderreuma (juv. Idiop. Arthritis JIA)**  
Prof. Dr. med. Tim Niehues, Krefeld, Mitglied der AkdÄ
- **Von EbM zu KIBM? Chancen und Risiken der KI für die evidenzbasierte Medizin**  
Dr. med. Thomas Kaiser, Köln, Mitglied der AkdÄ

Anmeldung:



## Fortbildungsveranstaltung in Halle

Kooperation zwischen der Ärztekammer Sachsen-Anhalt, der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt und der AkdÄ. Die Veranstaltung wird mit 4 Fortbildungspunkten zertifiziert.

18.04.2026, 10:00–14:00 Uhr

Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften, Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

Programm:

- **Pharmakologische Symptombehandlung in der palliativen Versorgung**  
Prof. Dr. med. Ulrich Wedding, Jena, Mitglied der AkdÄ
- **Depressive Störungen bei Kindern und Jugendlichen**  
PD Dr. med. Martina Pitzer, Eltville, Vorstandsmitglied der AkdÄ
- **NK3-Rezeptorantagonismus: Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant in der Menopause (Arbeitstitel)**  
Dr. med. Wolfgang E. Paulus, Ulm, Mitglied der AkdÄ

Anmeldung:

[https://www.aeksa.de/www/website/PublicNavigation/arzt/fortbildung/fortbildungskalender/anmelden\\_zu\\_veranstaltung/?EventID=225057](https://www.aeksa.de/www/website/PublicNavigation/arzt/fortbildung/fortbildungskalender/anmelden_zu_veranstaltung/?EventID=225057)

### Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die AkdÄ führt regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittel(therapie)sicherheit durch. Diese Veranstaltungen werden mit Fortbildungspunkten anerkannt. Informationen dazu finden Sie unter:

<https://www.akdae.de/fortbildung>



### Leitfaden der AkdÄ

Leitfäden der AkdÄ beinhalten kurz gefasste Darstellungen von evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie, die in interdisziplinären Arbeitsgruppen durch Experten der jeweils relevanten Fachgebiete erstellt werden. Alle Ausgaben finden Sie unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf>



### Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern

Hier können Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) an die AkdÄ gemäß der Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte melden:

<https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>



### Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen. Sie können drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren:

- AkdÄ News: Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP-Artikel und -Hefte)
- Drug Safety Mail: Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Rote-Hand-Briefe)
- Neue Arzneimittel: Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln und neu zugelassenen Indikationen sowie zu Arzneimitteln nach der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA

Diese Newsletter können Sie hier abonnieren: <https://www.akdae.de/newsletter/anmeldung>



### Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ als Fachausschuss der Bundesärztekammer (BÄK) unterstützt den Vorstand der BÄK in seiner Meinungsbildung zu arzneimittelpolitischen Fragen und nimmt Stellung zu Grundsatz- und Einzelfragen, die ihr vom Vorstand der BÄK vorgelegt werden. Dazu gehören u. a. Stellungnahmen:

- zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (§ 35a SGB V)
- zu Gesetzesentwürfen des Bundesministeriums für Gesundheit
- zu Methodik und Berichten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- zu Änderungsvorschlägen der Europäischen Kommission bezüglich Rechtsvorschriften sowie zu Verordnungen und Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Europäischen Rates.

Die Stellungnahmen finden Sie unter: <https://www.akdae.de/stellungnahmen>



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. Bis zu 40 ordentliche und rund 120 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt.

Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärztinnen und Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, unter anderem mit dieser Publikation.

## Impressum

### Herausgeber

Bundesärztekammer  
(Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern)  
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin

### Redaktion

#### Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

PD Dr. med. Katrin Farker  
Prof. Dr. med. Michael Freitag  
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer  
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

#### Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

Friederike Sohns  
Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz, Online-Realisierung)  
Sonja Schulze (Sekretariat)

#### Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Telefon: 030 400456-500  
Telefax: 030 400456-555  
E-Mail: avp@baek.de  
Web: www.avponline.de  
ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Die QR-Codes in diesem Heft wurden erstellt mit: <https://www.qrcode-generator.de>.

Die Zeitschrift, einschließlich ihrer Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funkübertragung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

© Bundesärztekammer 2025



